

PHYSIOLOGIE HUMAINE

• SHERWOOD •

2^e édition



de boeck

Ouvrage original :

This edition of *Fundamentals of Physiology*, 3rd edition, by Laurelee Sherwood is published by arrangement with Thomson Brooks/Cole.

© 2006, Thomson Brooks/Cole, as part of The Thomson Corporation. All rights reserved.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web : www.deboeck.com

© De Boeck & Larcier s.a., 2006
Éditions De Boeck Université
Rue des Minimes 39, B-1000 Bruxelles
Pour la traduction et l'adaptation française

2^e édition

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Imprimé en Espagne

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale, Paris : septembre 2006
Bibliothèque royale de Belgique : 2006/0074/033

ISBN : 2-8041-4913-7
ISBN13 : 978-2-8041-4913-0

La noradrénaline, la dopamine et la sérotonine interviennent comme neurotransmetteurs dans les voies des comportements et des émotions 127

L'apprentissage est l'acquisition de connaissances et est le fruit de l'expérience 127

La mémoire est acquise par étapes 128

Il y a des traces mnésiques (en grammes) dans de nombreuses régions du cerveau 129

Les mécanismes moléculaires de la mémoire à long terme et de la mémoire à court terme sont différents 130

Cervelet 130

Le cervelet est important pour l'équilibre et pour la planification et l'exécution du mouvement volontaire 130

Tronc cérébral 131

Le tronc cérébral est un lien vital entre les centres nerveux supérieurs et la moelle épinière. 133

Le sommeil est un processus actif fait d'alternances de sommeil à ondes lentes et de sommeil paradoxal 133

Le cycle veille-sommeil dépend probablement d'interactions de trois ensembles nerveux 135

Le rôle du sommeil n'est pas clair 135

Moelle épinière 135

La moelle épinière est située dans le canal rachidien et les nerfs rachidiens en sortent 135

La matière blanche de la moelle épinière est organisée en faisceaux 136

Les nerfs rachidiens contiennent des fibres afférentes et efférentes 136

La moelle épinière est le siège de l'intégration de nombreux réflexes élémentaires 137

En plus de l'essentiel : Saut de l'ange ou plat : une question de contrôle par le SNC 138

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 140

Chapitre 6

Système nerveux périphérique : voies afférentes, sens spéciaux

Introduction 145

Les signaux afférents d'origine viscérale sont inconscients alors que ceux d'origine sensorielle sont conscients 145

La perception est la prise de conscience de l'environnement fondée sur l'interprétation des entrées sensorielles 145

Physiologie des récepteurs 146

La sensibilité des récepteurs n'est pas la même selon les stimuli 146

La modification de perméabilité de l'extrémité périphérique des neurones afférents donne naissance à un potentiel récepteur graduel 147

Le potentiel récepteur peut déclencher le potentiel d'action du neurone afférent 147

Un récepteur peut s'adapter vite ou lentement à un stimulus persistant 148

Chaque voie somatosensorielle est affectée à la modalité et au siège d'un stimulus 148

L'acuité dépend de la taille du champ récepteur 148

Douleur 149

La stimulation des nocicepteurs cause la perception douloureuse ainsi que des réponses émotionnelles et comportementales 149

Il y a dans le SNC un système intrinsèque d'analgésie 150

Œil : vision 150

Des systèmes protecteurs contribuent à la prévention des blessures oculaires 150

L'œil est une sphère pleine de liquide enveloppée dans trois couches de tissus spécialisés 151

En plus de l'essentiel : L'acupuncture : qu'y a-t-il de vrai ? 151

La quantité de lumière qui entre dans l'œil est contrôlée par l'iris 152

La lumière entrante est réfractée par le cristallin et l'image est focalisée sur la rétine 153

La force du cristallin augmente grâce à l'accommodation pour la vision rapprochée 155

Il faut que la lumière traverse plusieurs couches de la rétine avant d'atteindre les photorécepteurs 158

La phototransduction par les cellules de la rétine convertit la lumière en signaux électriques 159

Avec les bâtonnets on voit tout en gris la nuit, avec les cônes la vision est précise et en couleur le jour 160

La sensibilité de la vision varie beaucoup grâce à l'adaptation à la lumière et à l'obscurité 161

La vision des couleurs dépend de la stimulation des trois types de cônes 162

Les informations visuelles suivent des voies séparées avant d'être intégrées dans le cortex visuel et perçues 162

Le message visuel est élaboré dans le thalamus et le cortex visuel 163

Les informations gagnent d'autres aires corticales non associées directement à la perception visuelle 165

Oreille : audition et équilibre 165

Les ondes sonores sont faites de l'alternance de régions de compression et de raréfaction des molécules d'air 166

L'oreille externe joue un rôle dans la localisation d'un son 167

La membrane tympanique vibre à l'unisson des ondes sonores de l'oreille externe 167

Les osselets de l'oreille moyenne transforment les vibrations du tympan en déplacements des liquides de l'oreille interne. 168

La cochlée contient l'organe de Corti qui est l'organe sensoriel de l'audition 169

Les cellules sensorielles ciliées de l'organe de Corti transforment les mouvements du liquide en signaux nerveux 169

La discrimination des tons dépend de la région de la membrane basilaire qui vibre 169

La discrimination de l'intensité dépend de l'amplitude des vibrations 171

La surdité est due à un défaut de conduction ou du traitement nerveux des ondes sonores 172

L'appareil vestibulaire est important pour l'équilibre grâce à la détection de la position et des mouvements de la tête 172

Sens chimiques : goût et odorat 175

Les cellules réceptrices du goût sont surtout situées dans les bourgeons du goût de la langue 175

La discrimination gustative est codée par la carte d'activation des différents bourgeons du goût 177

Les récepteurs olfactifs du nez sont des terminaisons spécialisées de neurones afférents renouvelables 178

Les différents composants d'une odeur sont détectés par des récepteurs olfactifs distincts et rangés dans des « classeurs » distincts 178

La discrimination des odeurs est codée par la carte d'activité des glomérules des bulbes olfactifs 179

Le système olfactif s'adapte rapidement 179

L'organe voméronasal détecte les phéromones 179

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 180

Chapitre 7

Système nerveux périphérique : voies efférentes 185

Introduction 185

Système nerveux autonome 185

Une voie efférente du système nerveux autonome comporte deux neurones en série 185

Les fibres postganglionnaires du parasympathique libèrent de l'acétylcholine, celles du sympathique de la noradrénaline 186

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique innervent conjointement de nombreux organes viscéaux 186

La médullosurrénale est une partie différenciée du système sympathique 190

À chaque neurotransmetteur du système nerveux autonome correspondent plusieurs types de récepteurs 190

L'activité du système nerveux autonome dépend de nombreuses régions du système nerveux central 191

Système nerveux somatique 192

Les motoneurones innervent les muscles squelettiques 192

Les motoneurones sont la voie finale commune 192

Il y a une liaison chimique entre le motoneurone et les cellules du muscle squelettique dans la jonction neuromusculaire 193

L'acétylcholine est le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire 193

L'acétylcholinestérase met fin à l'action de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire 195

La jonction neuromusculaire est vulnérable à certains agents chimiques et à certaines maladies 197

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 198

En plus de l'essentiel : Actualité de la toxine botulique 198

Chapitre 8

Physiologie musculaire 203

Introduction 203

Structure du muscle squelettique 204

L'organisation interne des fibres du muscle squelettique est responsable de la striation 204

Les filaments épais sont faits de myosine 204

L'actine est le principal composant structural des filaments fins 206

Bases moléculaires de la contraction du muscle squelettique 207

La liaison et la flexion cycliques des ponts d'union attirent les filaments fins les uns vers les autres 207

Le calcium fait le lien entre l'excitation et la contraction 209

L'activité contractile dure beaucoup plus longtemps que l'activité électrique qui l'a déclenchée 213

Mécanique du muscle squelettique 213

Les muscles sont faits d'ensembles de fibres musculaires réunies en faisceau par du tissu conjonctif et attachées au squelette par des tendons 213

La force de contraction d'un muscle est variable 214

Le nombre de fibres d'un muscle qui se contractent dépend du nombre d'unités motrices recrutées 214

La fréquence de stimulation influence la force produite par chaque fibre musculaire 214

La sommation des secousses est due à l'augmentation durable du calcium dans le cytosol 215

Il y a une longueur optimale du muscle à partir de laquelle la contraction produit une force maximale 216

La force est transmise aux os par l'élément élastique en série mis sous tension par l'élément contractile 217

Il y a deux modes de contraction, isotonique et isométrique 218

La vitesse de raccourcissement est fonction de la charge 219

Types de fibres et métabolisme du muscle squelettique 219

Il y a différents modes de production d'ATP dans les fibres musculaires 219

La consommation d'oxygène est nécessairement accrue pendant la récupération de l'exercice 220

Il y a trois variétés de fibres musculaires en fonction de différences dans la production et l'hydrolyse de l'ATP 220

Les fibres musculaires s'adaptent en réponse aux demandes auxquelles elles sont soumises 221

En plus de l'essentiel : Les athlètes qui se dopent aux stéroïdes pour améliorer leurs performances sont-ils gagnants ou perdants ? 222

Contrôle de la motricité 223

L'activité des motoneurones est soumise à de multiples influences 223

En plus de l'essentiel : La perte de masse musculaire : une rançon des vols spatiaux 224

Les récepteurs musculaires fournissent des informations afférentes essentielles pour le contrôle de l'activité des muscles squelettiques 225

Muscles lisse et cardiaque 227

Les cellules des muscles lisses ne sont pas striées et sont de petite taille 227

Les cellules musculaires lisses sont activées par la phosphorylation de la myosine causée par Ca^{2+} 230

L'activation du muscle lisse multiunitaire est neurogène 231

Les cellules du muscle unitaire forment des syncytiums fonctionnels 231

La contraction du muscle lisse unitaire est myogène 231

La gradation de la contraction du muscle lisse unitaire n'a rien de commun avec celle du muscle squelettique 232

Un muscle lisse peut produire de la force quand il est étiré 234

Le muscle lisse est lent et économique 234

Les propriétés du muscle cardiaque sont un mélange de celles du muscle squelettique et du muscle lisse 235

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 235

Chapitre 9

Physiologie cardiaque 241

Introduction 241

Anatomie du cœur 242

Le cœur est une pompe à deux corps 242

Grâce aux valves cardiaques, l'écoulement du sang dans le cœur se fait dans le bon sens 244

Les parois cardiaques sont faites de faisceaux de cellules musculaires disposés surtout en spirales 245

Les cellules du myocarde sont reliées par des disques intercalaires et forment des syncytiums fonctionnels 245

Activité électrique du cœur 246

Les cellules auto-rythmiques ont une activité de « pacemaker » 246

Le nœud sinusal est le pacemaker normal du cœur 247

La propagation harmonieuse de l'excitation cardiaque assure un pompage efficace 249

Le potentiel d'action des cellules contractiles du cœur a un plateau caractéristique 250

L'entrée de Ca^{2+} venant du LEC cause la libération supplémentaire de Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique 251

La longue période réfractaire rend impossible le téтанos du cœur 252

L'électrocardiogramme (ECG) est l'enregistrement de l'activité électrique de l'ensemble du cœur 252

Les différentes parties de l'ECG correspondent à des événements cardiaques particuliers 253

L'ECG est utile pour diagnostiquer les anomalies du rythme cardiaque, ou arythmies, et les lésions du muscle cardiaque 254

Événements mécaniques du cycle cardiaque 255

Il y a alternance de contraction avec vidage des ventricules et de relâchement avec remplissage de ceux-ci 255

Pendant le cycle cardiaque, on peut entendre deux bruits du cœur correspondant à la fermeture des valves 258

L'écoulement turbulent est cause de souffles cardiaques 258

Débit cardiaque et son contrôle 259

Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume systolique 259

La fréquence cardiaque est essentiellement influencée par l'action du système nerveux autonome sur le nœud sinusal 259

Le volume systolique est déterminé par le retour veineux et l'activité sympathique 261

L'augmentation du volume télé-diastolique entraîne celle du volume systolique 261

La stimulation sympathique augmente la contractilité du cœur 262

La contractilité du cœur est réduite dans l'insuffisance cardiaque 264

Nutrition du cœur 265

Le cœur reçoit par la circulation coronaire durant la diastole l'essentiel du sang qui lui est nécessaire 265

L'athérome des artères coronaires peut priver le cœur de l' O_2 indispensable 265

En plus de l'essentiel : Athérome : cholestérol et plus 268

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 270

Chapitre 10

Vaisseaux sanguins et pression artérielle

275

Introduction 275

Les organes « conditionnant » le sang reçoivent du sang en excès par rapport à leur besoin ce qui est lié à leur rôle dans l'homéostasie 275

Débit de sang dans les vaisseaux dépend de la différence de pression et de la résistance vasculaire 276

Un réseau vasculaire comporte les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines 278

En plus de l'essentiel : Des humeurs à Harvey : un peu d'histoire 279

Artères 280

- Les artères sont une voie d'écoulement rapide du sang vers les tissus et un réservoir de pression 280
- La fluctuation cyclique de la pression artérielle est en relation avec la systole et la diastole ventriculaires 280
- On peut mesurer indirectement la pression artérielle avec un sphygmomanomètre 281
- La principale force motrice responsable de l'écoulement est la pression artérielle moyenne 283

Artéριοles 283

- Les artéριοles sont les principaux vaisseaux résistifs 283
- Le contrôle local du rayon artériolaire est essentiel pour la répartition du débit cardiaque 284
- Les facteurs métaboliques locaux agissant sur le muscle lisse artériolaire sont importants pour l'ajustement du débit aux besoins des tissus 285
- La libération locale d'histamine cause la dilatation pathologique des artéριοles 287
- Les facteurs physiques qui agissent sur le rayon des artéριοles sont la température et l'étirement 287
- Le contrôle sympathique extrinsèque du rayon des artéριοles est important pour la régulation de la pression artérielle 288
- Les centres cardiovasculaires du bulbe et plusieurs hormones règlent la pression artérielle 289

Capillaires 289

- Facteurs facilitant la diffusion dans les capillaires 289
- Les pores de la paroi capillaire laissent passer des substances hydrosolubles de petite taille 291
- Le liquide interstitiel est un intermédiaire passif entre le sang et les tissus 293
- La diffusion à travers la paroi des capillaires est importante pour les échanges de substances dissoutes 293
- Le passage de liquide à travers la paroi capillaire est important pour la répartition du liquide extracellulaire 293
- Le système lymphatique est une voie parallèle pour le retour du liquide interstitiel vers le sang 296
- Il y a œdème quand il y a accumulation excessive de liquide interstitiel 297

Veines 298

- Les veines sont à la fois des réservoirs de sang et la voie de passage du sang retournant au cœur 298
- Le retour veineux est influencé par plusieurs facteurs extrinsèques 299

Pression artérielle. 302

- La régulation de la pression artérielle est assurée par les ajustements du débit cardiaque, de la résistance vasculaire systémique et du volume sanguin 303
- L'arc réflexe des barorécepteurs est le mécanisme essentiel de la régulation à court terme de la pression artérielle 305
- L'hypertension artérielle est un problème de santé publique important dont les causes sont mal connues 306
- La syncope de l'hypotension orthostatique est due à l'insuffisance transitoire de l'activité du sympathique 308
- Le choc circulatoire peut être irréversible 308

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 310

Chapitre 11

Le sang et les défenses de l'organisme

315

Introduction 315

Plasma 315

- L'eau du plasma est le moyen de transport de nombreuses substances organiques et inorganiques 316
- Les protéines plasmatiques remplissent de nombreuses fonctions 316

Érythrocytes 317

- La structure des érythrocytes est bien adaptée à leur rôle principal, le transport d'O₂ 317
- La moelle osseuse remplace continuellement les érythrocytes usés 318
- L'érythropoïétine rénale contrôle l'érythropoïèse 318
- L'anémie peut être due à diverses affections 319
- La polycythémie est l'excès de globules rouges circulants 320

En plus de l'essentiel : Dopage par le sang : trop est-il mieux ? 320

Plaquettes et hémostase 321

- Les plaquettes sont des fragments cellulaires provenant des mégacaryocytes 321
- L'hémostase s'oppose à la perte de sang consécutive à la lésion de petits vaisseaux 321
- Le spasme vasculaire réduit l'écoulement de sang dans le vaisseau lésé 322
- L'agrégation des plaquettes bouche la brèche vasculaire 322
- La formation du caillot est la conséquence du déclenchement d'une séquence de réactions mettant en jeu les facteurs de coagulation plasmatiques 323
- La fibrinolyse par la plasmine dissout le caillot 325
- La maladie thromboembolique est due à la formation inappropriée de caillots 325
- L'hémophilie est la principale cause de saignement pathologique 326

Leucocytes 326

- Les bactéries et les virus pathogènes sont les principales cibles du système immunitaire 326
- Il y a cinq classes de leucocytes 326
- La production de leucocytes varie en fonction des besoins de la défense de l'organisme 327
- Les réponses immunitaires sont naturelles et non spécifiques ou acquises et spécifiques 329

Immunité naturelle 330

- L'inflammation est une réponse non spécifique à un agresseur étranger ou à une lésion tissulaire 330
- Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les glucocorticoïdes s'opposent à la réponse inflammatoire 333

L'interféron inhibe passagèrement la multiplication des virus dans la plupart des cellules	333
Les cellules tueuses naturelles détruisent les cellules cancéreuses et les cellules infectées par un virus dès leur première rencontre	334
Le système du complément perfore la membrane des microorganismes	334
Immunité spécifique : généralités	335
Les réponses immunitaires spécifiques comportent l'immunité par anticorps et l'immunité cellulaire	335
Un antigène provoque une réponse immunitaire dirigée contre lui-même	336
Lymphocytes B et immunité humorale	336
Les antigènes stimulent la conversion des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps	336
Les anticorps ont la forme d'un Y et sont classés en fonction des propriétés de leur tige	337
Les anticorps amplifient fortement les réponses immunologiques innées pour faciliter la destruction des antigènes	338
La sélection clonale rend compte de la spécificité de la production d'anticorps	338
Un clone donné donne naissance à des plasmocytes actifs et à des cellules à mémoire dormantes	340
Les groupes sanguins sont une variété d'immunité naturelle	341
 En plus de l'essentiel : La vaccination : une victoire sur de nombreuses maladies redoutables	
 Les lymphocytes réagissent seulement contre les antigènes préparés et présentés par les cellules présentatrices d'antigène	
Lymphocytes T : immunité cellulaire	345
Les lymphocytes T se fixent sans intermédiaire à leurs cibles	345
Les deux types de cellules T sont les lymphocytes cytotoxiques et auxiliaires	346
Les lymphocytes T cytotoxiques sécrètent des substances chimiques qui détruisent les cellules-cibles	347
Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des substances chimiques qui amplifient l'activité d'autres cellules immunitaires.	349
Normalement, le système immunitaire tolère les antigènes du soi	350
Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité codent les antigènes du soi	350
La surveillance immunitaire contre les cellules cancéreuses repose sur les interactions de cellules immunitaires et de l'interféron	351
Maladies immunitaires	352
La déficience immunitaire est caractérisée par la faiblesse de la réponse immunitaire	352

Les allergies sont la conséquence de réactions immunitaires inappropriées contre des substances anodines de l'environnement	353
Défenses externes	355
La peau comporte l'épiderme externe et protecteur, et le derme interne fait de tissu conjonctif	355
Différentes cellules spécialisées de la peau produisent la kératine et la mélanine et participent à la défense immunitaire	356
Les organes creux disposent de mécanismes protecteurs contre les agents pathogènes	357
Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie	358

Chapitre 12

Appareil respiratoire 365

Introduction 365

L'appareil respiratoire n'intervient pas à toutes les étapes de la respiration	365
Le passage de l'air entre les alvéoles et l'atmosphère se fait par les voies aériennes	366
Les alvéoles, qui sont le siège des échanges gazeux, sont de petites cavités gonflables à paroi mince, contenant du gaz et entourées par les capillaires pulmonaires	367
Les poumons occupent une grande partie de la cavité thoracique	368
Le sac pleural sépare chaque poumon de la paroi thoracique	369

Mécanique respiratoire 369

Les relations entre la pression à l'intérieur et à l'extérieur des poumons sont importantes pour la ventilation	369
Les poumons et la cage thoracique sont étroitement accolés sous l'action de la pression transmurale	370
Les variations cycliques de la pression alvéolaire causent l'écoulement de l'air entrant dans les poumons et en sortant	371
La résistance des voies aériennes est l'un des facteurs du débit gazeux	373
La résistance des voies aériennes est anormalement grande dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives	376
L'élasticité des poumons est due aux fibres élastiques du tissu conjonctif et à la tension de surface des alvéoles	377
Le surfactant pulmonaire réduit la tension de surface et contribue à la stabilité des poumons	377
Les poumons opèrent normalement à mi-volume	379
La ventilation alvéolaire est moindre que la ventilation pulmonaire à cause de l'espace mort	380

Échanges gazeux pulmonaires 383

Les mouvements de gaz sont dus à la différence des pressions partielles	383
Dans les poumons, l'O ₂ gagne le sang et le CO ₂ le quitte passivement sous l'effet de la différence de pression partielle	384

D'autres facteurs que la pression partielle jouent un rôle dans la vitesse des échanges gazeux 385
Les échanges gazeux à travers la paroi des capillaires systémiques sont également dus aux différences de pressions partielles 386

Transport des gaz 387

L'essentiel de l'O₂ contenu dans le sang est transporté par l'hémoglobine 387

La P_{O₂} est le principal facteur de la saturation de l'hémoglobine 387

L'hémoglobine facilite l'échange d'O₂ aussi bien dans les alvéoles que dans les tissus 389

Dans les tissus différents facteurs facilitent la libération d'O₂ par l'hémoglobine 390

L'hémoglobine a une affinité beaucoup plus forte pour le monoxyde de carbone que pour l'O₂ 391

L'essentiel du CO₂ est transporté dans le sang sous forme de bicarbonate 391

Différentes situations sont caractérisées par des anomalies des échanges gazeux 392

Contrôle de la respiration 394

Les centres respiratoires du tronc cérébral donnent naissance au rythme respiratoire 394

En plus de l'essentiel : Effets de l'altitude et de la profondeur sur l'organisme 394

La ventilation est ajustée aux besoins en réponse à trois facteurs chimiques : P_{O₂}, P_{CO₂} et pH 396

La baisse de la P_{O₂} artérielle est un mécanisme d'urgence d'augmentation de la ventilation 397

Les ions H⁺ formés dans le cerveau à partir du CO₂ sont le principal régulateur de la ventilation 398

L'ajustement de la ventilation en réponse aux variations d'H⁺ artériel est important pour l'équilibre acido-basique 399

Pendant l'apnée, il y a « oubli de respirer », en cas de dyspnée on ressent le « manque de souffle » 399

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 400

Chapter 13

Appareil urinaire 405

Introduction 405

Diverses fonctions rénales contribuent à l'homéostasie 405

Les reins produisent l'urine ; le reste de l'appareil urinaire conduit l'urine à l'extérieur 406

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein 406

Les trois processus rénaux de base sont la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaires 408

Filtration glomérulaire 411

La pression du sang dans les capillaires glomérulaires est la principale force responsable de la filtration 411

Les modifications du DFG sont essentiellement dues aux variations de la pression dans les capillaires glomérulaires 412

Les reins reçoivent normalement 20 à 25 % du débit cardiaque 414

Réabsorption tubulaire 414

La réabsorption tubulaire est considérable, très sélective et variable 414

La réabsorption tubulaire est le fait de transports épithéliaux 415

La pompe active Na⁺-K⁺ de la membrane basolatérale est essentielle pour la réabsorption de Na⁺ 415

L'aldostérone stimule la réabsorption de Na⁺ dans le tubule distal et le tube collecteur 416

Le peptide natriurétique auriculaire inhibe la réabsorption de Na⁺ 418

Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés par un transport actif secondaire dépendant de Na⁺ 419

En général il y a un maximum à la réabsorption active de substances par le tubule 419

Le glucose est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins n'assure pas la régulation 419

Le phosphate est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins assure la régulation 420

La réabsorption active de Na⁺ est responsable de la réabsorption passive de Cl⁻, d'H₂O et d'urée 421

En règle générale, les produits de déchets ne sont pas réabsorbés 422

Sécrétion tubulaire 422

La sécrétion de l'ion hydrogène est importante pour l'équilibre acido-basique 422

La sécrétion de potassium est contrôlée par l'aldostérone 422

La sécrétion d'anions et de cations organiques contribue efficacement à l'élimination hors de l'organisme de substances étrangères 423

Excrétion de l'urine et clairance plasmatique 424

La clairance plasmatique est le volume de plasma débarrassé d'une substance particulière par minute 424

La clairance plasmatique d'une substance qui est filtrée et n'est ni réabsorbée ni sécrétée est égale au DFG 425

La clairance plasmatique d'une substance qui est filtrée et réabsorbée mais n'est pas sécrétée est toujours inférieure au DFG 425

La clairance plasmatique d'une substance qui est filtrée et sécrétée mais qui n'est pas réabsorbée est toujours supérieure au DFG 425

La concentration de l'urine excrétée par les reins dépend du degré d'hydratation de l'organisme 427

Le gradient osmotique médullaire est établi par le mécanisme du contre-courant 427

C'est dans les segments terminaux du néphron qu'a lieu la réabsorption ajustable d'H₂O dépendant de l'hormone antidiurétique 429

L'insuffisance rénale a des conséquences de portée étendue 435

En plus de l'essentiel : Dialyse : tubes de cellophane ou péritoine comme rein artificiel 435

L'urine est stockée temporairement dans la vessie d'où elle est évacuée au cours de la miction 436

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 437

Rôle régulateur 437

Fonctions excrétrices 437

Fonctions hormonales 438

Fonctions métaboliques 438

Chapitre 14

Équilibre hydrique et acido-basique 443

Généralités sur l'état d'équilibre 443

Le pool interne d'une substance est la quantité de celle-ci dans le LEC 443

Pour qu'une substance soit en équilibre dans le LEC il faut que les entrées soient égales aux sorties 444

Équilibre de l'eau 444

L'eau est répartie entre les compartiments liquidiens intra- et extracellulaire 444

La composition du plasma et du liquide interstitiel est similaire mais le LEC et le LIC sont très différents 445

L'équilibre hydrique est maintenu grâce à la régulation du volume et de l'osmolarité du LEC 445

Le contrôle du volume du LEC est important pour la régulation à long terme de la pression artérielle 446

Le contrôle du bilan du sel est primordial pour la régulation du volume du LEC 447

La régulation de l'osmolarité du LEC s'oppose aux variations de volume du LIC 448

En cas d'hypertonie du LEC les cellules perdent de l'eau et rétrécissent 449

En plus de l'essentiel : Un conflit potentiellement fatal : les muscles squelettiques et les mécanismes de refroidissement se disputent un volume plasmatique inadéquat 449

En cas d'hypotonie du LEC les cellules gagnent de l'eau et gonflent 450

Le contrôle du bilan de l'eau par l'hormone antidiurétique est primordial pour la régulation de l'osmolarité du LEC 450

La sécrétion d'hormone antidiurétique et la soif sont déclenchées pratiquement au même moment 452

Équilibre acido-basique 453

Les acides libèrent des ions hydrogène libres alors que les bases les acceptent 453

Le pH est utilisé pour exprimer la concentration en ions hydrogène $[H^+]$ 454

Les variations de $[H^+]$ perturbent l'activité des nerfs, des enzymes et de K^+ 455

Du fait de l'activité métabolique, il y a addition continue d'ions H^+ aux liquides de l'organisme 455

Les systèmes-tampons-chimiques minimisent les variations de concentration du pH en captant ou en libérant des H^+ libres 456

Le couple $H_2CO_3 : HCO_3^-$ est le système-tampon primordial du LEC vis-à-vis des acides autres que l'acide carbonique 457

Le système-tampon des protéines est primordial dans les cellules 457

Le système-tampon de l'hémoglobine prend en charge les ions H^+ provenant de l'acide carbonique 457

Le système-tampon phosphate est important dans l'urine 457

Les systèmes-tampons sont la première ligne de défense contre les variations de $[H^+]$ 457

L'appareil respiratoire règle $[H^+]$ en contrôlant l'élimination de CO_2 458

L'appareil respiratoire est la seconde ligne de défense contre les variations de $[H^+]$ 458

Les reins contribuent à l'équilibre acido-basique en agissant sur l'excrétion de H^+ et de HCO_3^- et sur la sécrétion de NH_3 458

Les reins sont la puissante troisième ligne de défense contre les variations de $[H^+]$ 460

Les déséquilibres acido-basiques peuvent être dus à des perturbations respiratoires ou métaboliques 460

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 461

Chapitre 15

Appareil digestif 465

Introduction 465

L'appareil digestif remplit quatre fonctions primordiales 465

L'appareil digestif est constitué par le tube digestif et par les organes digestifs accessoires 467

La paroi du tube digestif comporte quatre couches 467

Le fonctionnement de l'appareil digestif dépend de facteurs complexes et synergiques 469

L'activation des récepteurs modifie l'activité digestive par l'intermédiaire de réflexes nerveux ou d'hormones 471

Bouche 471

La cavité buccale est l'entrée du tube digestif 471

Les dents sont des broyeurs 472

La salive commence la digestion des glucides, est importante pour l'hygiène buccale et facilite la parole 472

La sécrétion de salive est continue et peut augmenter de façon réflexe 472

Dans la bouche, la digestion est minime et il n'y a pas d'absorption de nutriments 473

Pharynx et œsophage 473

- La déglutition se déroule selon un réflexe programmé du type tout-ou-rien 473
- Durant l'étape oropharyngée de la déglutition, la prévention des fausses routes des aliments est assurée 474
- Le sphincter supérieur de l'œsophage prévient l'entrée d'air dans le tube digestif pendant la respiration 474
- Le péristaltisme fait progresser le bol alimentaire dans l'œsophage 475
- Le sphincter œsophagien inférieur prévient le reflux du contenu de l'estomac 475
- La sécrétion œsophagienne a uniquement un rôle protecteur 475

Estomac 475

- L'estomac stocke les aliments et commence la digestion des protéines 476
- La relaxation est nécessaire au remplissage de l'estomac 476
- Le stockage a lieu dans le corps de l'estomac 476
- Le brassage des aliments a lieu dans l'antrum de l'estomac 476
- L'évacuation de l'estomac dépend essentiellement de facteurs duodénaux 477
- Les émotions retentissent sur la motilité de l'estomac 479
- L'estomac n'a pas de part active dans le vomissement 479
- Le suc gastrique est sécrété par les glandes situées dans les cryptes de l'estomac 481
- L'acide chlorhydrique active le pepsinogène 481
- Une fois activé le pepsinogène commence la digestion des protéines 481
- Le mucus a un rôle protecteur 481
- Le facteur intrinsèque est indispensable pour l'absorption de la vitamine B12 482
- De multiples voies régulatrices influencent les cellules principales et pariétales 482
- Le contrôle de la sécrétion gastrique comporte trois étapes 483
- La sécrétion gastrique diminue au fur et à mesure que l'estomac s'évacue dans le duodénum 483
- La barrière muqueuse protège la paroi de l'estomac contre les sécrétions gastriques 484

En plus de l'essentiel : Quand des microbes forcent le passage 485

- La digestion des glucides se poursuit dans le corps de l'estomac, celle des protéines commence dans l'antrum 486
- L'estomac n'absorbe pas de nutriments mais absorbe l'alcool et l'aspirine 486

Sécrétions biliaire et pancréatique 486

- Le pancréas est un organe mixte exocrine et endocrine 486
- Le pancréas exocrine sécrète des enzymes digestifs et une solution aqueuse alcaline 486
- La sécrétion exocrine du pancréas est sous la dépendance de la sécrétine et de CCK 488
- Le foie a beaucoup de fonctions importantes dont la sécrétion de bile 488

Les lobules hépatiques sont bornés par des voies biliaires et par des vaisseaux 489

La bile est sécrétée continuellement et détournée vers la vésicule biliaire entre les repas 489

Les sels biliaires sont recyclés grâce à la circulation entéro-hépatique 490

Les sels biliaires facilitent la digestion et l'absorption des lipides 491

La bilirubine, qui est un produit de déchet, est excrétée dans la bile 492

Les sels biliaires sont le principal stimulus de la sécrétion biliaire 492

La vésicule biliaire stocke et concentre la bile entre les repas et se vide durant ceux-ci 493

Intestin grêle 493

Les contractions segmentaires brassent et propulsent lentement le chyme 493

Le complexe moteur migrant parcourt et nettoie l'intestin grêle entre les repas 494

La jonction iléo-caecale empêche la contamination de l'intestin grêle par les bactéries du côlon 494

La sécrétion de l'intestin grêle ne contient pas d'enzymes digestifs 494

La digestion est achevée dans les cellules par les enzymes de l'intestin grêle 494

L'intestin grêle est remarquablement adapté à son rôle primordial dans l'absorption 495

La muqueuse intestinale se renouvelle rapidement 498

Des mécanismes spéciaux facilitent l'absorption de la plupart des nutriments 498

La plupart des nutriments absorbés gagnent immédiatement le foie où ils sont pris en charge 501

L'importance de l'absorption dans l'intestin grêle est adaptée à celle des sécrétions digestives 501

La diarrhée cause la perte d'eau et d'électrolytes 501

Gros intestin 502

Le gros intestin est essentiellement un lieu de dessèchement et de stockage 502

Les contractions haustrales déplacent lentement d'avant en arrière le contenu du côlon 502

Les mouvements de masse propulsent le contenu du côlon sur de grandes distances 503

Les fèces sont éliminées grâce au réflexe de défécation 503

Le dessèchement excessif des selles est cause de constipation 503

La sécrétion du gros intestin a uniquement un rôle protecteur 503

Le côlon contient des myriades de bactéries bénéfiques 503

Le gros intestin absorbe du sel et de l'eau transformant ainsi son contenu en fèces 504

Les gaz intestinaux sont absorbés ou expulsés 504

Survol des hormones digestives 504

Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie 505

Chapitre 16

Équilibre énergétique et régulation de la température 511

Équilibre énergétique 511

- La plupart de l'énergie fournie par les aliments est finalement convertie en chaleur dans l'organisme 511
- L'intensité du métabolisme reflète la consommation d'énergie 512
- Pour qu'il y ait équilibre énergétique, il faut que l'apport et la consommation d'énergie soient égaux 513
- La prise d'aliments est contrôlée essentiellement par l'hypothalamus 514
- L'obésité se produit quand l'apport d'énergie est supérieur à sa consommation 516
- Les sujets souffrant d'anorexie nerveuse ont une peur pathologique de prendre du poids 517

En plus de l'essentiel : La chaleur et le froid extrêmes peuvent être mortels 517

Régulation de la température 518

- La température du noyau central est maintenue par des mécanismes homéostatiques à 37 °C 518
- Il faut que les gains et les pertes de chaleur soient égaux pour que la température du noyau central reste stable 518
- Les échanges de chaleur entre l'organisme et l'environnement se font par radiation, conduction, convection et évaporation 519
- Il y a intégration d'une multitude d'informations sur la température dans l'hypothalamus 520
- Le frisson est le principal moyen involontaire pour augmenter la production de chaleur 521
- L'importance de la perte de chaleur varie en fonction du débit de sang dans la peau 521
- L'hypothalamus coordonne simultanément les mécanismes de production, de conservation et de perte de chaleur 522

En plus de l'essentiel : Ce que ne dit pas la balance 522

- En cas de fièvre, le niveau de consigne du thermostat hypothalamique est décalé vers une plus haute température 523

Chapitre 17

Système endocrine 529

Principes généraux d'endocrinologie 529

- Les hormones ont une multitude d'effets régulateurs dans l'organisme 530
- La concentration d'hormone active dans le plasma dépend normalement de la quantité sécrétée 530

- La concentration d'une hormone dépend aussi de la quantité excrétée 532

- Les troubles endocrines sont liés à l'excès ou au manque d'hormone ou à l'insuffisance de la réponse des organes-cibles 532

- La réponse à l'hormone des cellules-cibles peut être modifiée par les ajustements du nombre des récepteurs spécifiques 532

Épiphyse et rythmes circadiens 536

- Le noyau suprachiasmatique est l'horloge biologique maîtresse 536
- La mélatonine contribue à maintenir la synchronisation des rythmes circadiens de l'organisme et du cycle lumière-obscurité 536

Hypothalamus et hypophyse 537

- L'hypophyse comporte un lobe antérieur et un lobe postérieur 537
- L'hypothalamus et l'hypophyse postérieure fonctionnent de façon synergique pour sécréter l'hormone antidiurétique et l'ocytocine 537
- La plupart des hormones de l'antéhypophyse ont un rôle trophique 538
- Les hormones stimulantes ou inhibitrices de l'hypothalamus contribuent à la sécrétion des hormones antéhypophysaires 540
- Les hormones des glandes-cibles inhibent la sécrétion des hormones hypothalamiques et antéhypophysaires par rétroaction négative 542

Contrôle endocrine de la croissance 542

- La croissance dépend de l'hormone somatotrope et aussi d'autres facteurs 542
- L'hormone somatotrope indispensable à la croissance a, en outre, des effets métaboliques indépendants de celle-ci 543
- L'hormone somatotrope stimule par différents mécanismes la croissance des os en épaisseur et en longueur 543
- L'hormone somatotrope exerce ses effets sur la croissance indirectement en stimulant les somatomédines 544
- La sécrétion d'hormone somatotrope est contrôlée par deux hormones hypothalamiques 544
- La sécrétion anormale d'hormone somatotrope entraîne des anomalies de la croissance 545

Glande thyroïde 547

- Les cellules sécrétant l'hormone thyroïde forment des follicules sphériques contenant une substance colloïde 547

En plus de l'essentiel : Y a-t-il un élixir de croissance ? 547

- L'hormone thyroïde est synthétisée et stockée dans la molécule de thyroglobuline 548
- Les cellules folliculaires phagocytent le colloïde chargé de thyroglobuline pour sécréter l'hormone thyroïde 549
- La majorité de la T4 sécrétée est convertie en T3 ailleurs que dans la thyroïde 550
- L'hormone thyroïde est le principal facteur déterminant le métabolisme de base et a aussi d'autres effets 550

La sécrétion d'hormone thyroïde dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire	550	L'action du glucagon est, en général, opposée à celle de l'insuline	571
Les anomalies de la fonction de la thyroïde comportent l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie	551	La sécrétion du glucagon augmente en période post-prandiale	571
Un goitre se développe en cas de stimulation excessive de la thyroïde	552	L'insuline et le glucagon font équipe pour stabiliser la concentration dans le sang du glucose et des acides gras	571
Glandes surrénales	552	L'adrénaline, le cortisol et l'hormone somatotrope ont aussi des effets propres sur le métabolisme	572
Chaque glande surrénale comporte la corticosurrénale, sécrétant des stéroïdes et la médullosurrénale, sécrétant des catécholamines	553	Contrôle endocrine du métabolisme du calcium	573
La corticosurrénale sécrète des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des hormones sexuelles	553	Le Ca^{2+} plasmatique doit être réglée avec précision de façon à éviter des modifications de l'excitabilité neuromusculaire	573
Les effets principaux des minéralocorticoïdes concernent le bilan Na^+ et de K^+ et la régulation de la pression artérielle	553	L'hormone parathyroïde fait monter la concentration du Ca^{2+} libre dans le plasma grâce à son action sur le tissu osseux, les reins et l'intestin	573
Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques et ont un rôle important dans la réponse aux situations stressantes	554	L'os est en perpétuel remaniement	574
La sécrétion de cortisol dépend directement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal	555	Les contraintes mécaniques favorisent la formation d'os	574
La corticosurrénale sécrète des hormones sexuelles mâles et féminines dans les deux sexes	556	La PTH favorise le transfert des os au plasma	574
La sécrétion de chacune des hormones de la corticosurrénale peut être excessive ou insuffisante	556	La PTH agit sur les reins pour conserver Ca^{2+} et éliminer PO_4^{3-}	575
La médullosurrénale est faite de neurones sympathiques post-ganglionnaires modifiés	558	La PTH favorise indirectement l'absorption de Ca^{2+} et de PO_4^{3-} par l'intestin	575
L'adrénaline agit en renfort du système nerveux sympathique et a des effets métaboliques additionnels	558	Le principal facteur régulateur de la sécrétion de la PTH est la concentration du Ca^{2+} dans le plasma	575
Le stress est un ensemble global de réponses à toute situation menaçant l'homéostasie	558	La calcitonine abaisse la concentration de Ca^{2+} dans le plasma mais n'a pas de rôle important dans le métabolisme normal du Ca^{2+}	575
Les multiples éléments de la réponse au stress sont coordonnés par l'hypothalamus	560	La vitamine D est une véritable hormone qui stimule l'absorption de Ca^{2+} par l'intestin	576
Contrôle endocrine du métabolisme énergétique	560	Les désordres du métabolisme du calcium peuvent être dus au niveau anormal de PTH ou de vitamine D	576
Le métabolisme énergétique comporte l'anabolisme, le catabolisme et la conversion entre elles des molécules énergétiques	561		
Comme la prise d'aliments est intermittente, les nutriments doivent être stockés entre les repas	562		
Le cerveau doit être approvisionné continuellement en glucose	563		
Les nutriments énergétiques sont stockés en période digestive et mobilisés entre les repas	563		
Les hormones du pancréas, insuline et glucagon, sont les principaux facteurs contrôlant le métabolisme énergétique	564		
L'insuline fait baisser la concentration dans le sang du glucose, des acides aminés et des acides gras et favorise leur stockage	565		
Le stimulus primordial de la sécrétion d'insuline est l'augmentation de la concentration du glucose dans le sang	566		
Les symptômes du diabète sucré sont l'analogie d'un état post-prandial poussé à l'extrême.	567		
En plus de l'essentiel : Diabète d'insuline : tous ne sont pas atteints	568		
L'excès d'insuline cause l'hypoglycémie qui « affame » le cerveau	570		

Chapitre 18

Système reproducteur 583

Introduction	583
Le système reproducteur comprend les gonades, le tractus génital et les glandes sexuelles annexes	583
Chaque cellule reproductrice contient un demi-ensemble de chromosomes	584
La gamétogenèse se fait par méiose	585
Le sexe d'un individu dépend des chromosomes sexuels	587
La différenciation sexuelle selon le type masculin ou féminin dépend de la présence ou de l'absence de facteurs de masculinisation	587
Physiologie de la reproduction masculine	588
Dans le scrotum, les testicules bénéficient d'un environnement moins chaud essentiel pour la spermatogenèse	588
Les cellules de Leydig des testicules sécrètent la testostérone masculinisante	589
La spermatogenèse est la production de spermatozoïdes abondants, mobiles, extrêmement spécialisés	591

Tout au long de leur développement, les cellules germinales sont étroitement associées aux cellules de Sertoli 592

LH et FSH de l'hypophyse antérieure contrôlent la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse 593

L'activité de la libérine des hormones gonadotropes augmente à la puberté 594

Les spermatozoïdes sont stockés et concentrés et leur capacité à féconder augmente dans les canaux du tractus génital 594

Les glandes sexuelles accessoires fournissent le gros du sperme 595

Les prostaglandines sont des messagers chimiques ubiquitaires agissant localement 595

Rapports hétérosexuels 596

L'acte sexuel masculin a deux composantes, l'érection et l'éjaculation 596

L'érection est due à l'engorgement du pénis par du sang. 597

L'éjaculation comporte l'émission et l'expulsion du sperme 599

Au cours d'un rapport sexuel, le cycle de la femme rappelle beaucoup celui de l'homme 599

En plus de l'essentiel : « Œstrogènes » de l'environnement : mauvaises nouvelles pour l'appareil reproducteur 600

Physiologie de la reproduction chez la femme 601

Des phénomènes cycliques complexes sont caractéristiques de la physiologie de la reproduction chez la femme 601

Les étapes de la gamétogenèse sont les mêmes dans les deux sexes mais le déroulement dans le temps et le résultat final sont très différents 601

Le cycle ovarien est fait de l'alternance des phases folliculaire et lutéale 602

La phase folliculaire est caractérisée par le développement et la maturation du follicule 603

La phase lutéale est caractérisée par la présence du corps jaune 605

Le cycle ovarien dépend d'interactions hormonales complexes 606

Les modifications cycliques de l'utérus sont causées par les modifications hormonales au cours du cycle ovarien 609

Les modifications pubertaires dans le sexe féminin sont analogues à celles du sexe masculin 610

La ménopause est propre au sexe féminin 610

La fécondation a lieu dans la trompe de Fallope 611

Le blastocyste peut s'implanter dans l'endomètre grâce à l'action des enzymes du trophoblaste 613

Le placenta est l'organe d'échanges entre le sang maternel et celui du fœtus 615

Les hormones sécrétées par le placenta ont un rôle crucial pour le bon déroulement de la gestation 616

En plus de l'essentiel : Méthodes de contraception 616

L'organisme maternel s'adapte aux besoins accrus dus à la gestation 619

Les changements de fin de grossesse préparent l'accouchement. 619

Les facteurs responsables du déclenchement de l'accouchement sont de mieux en mieux connus 620

Il y a une rétroaction positive au cours de l'accouchement 622

La lactation dépend de multiples stimuli hormonaux 623

L'allaitement maternel est avantageux pour la mère et le bébé 625

La fin est un début 626

Appendice A

Rappel des principes de chimie A-1

Appendice B

Stockage, réplication et mode d'expression de l'information génétique

A-17

Appendice C

Chimie de l'équilibre acido-basique A-29

Appendice D

Références du texte portant sur la physiologie de l'exercice A-37

Appendice E

Réponses aux questions courtes, aux sujets de réflexion et aux faits cliniques A-38

Glossaire G-1

Crédits C-1

Index I-1

Avant-propos à l'édition française

Les principaux traits de cette nouvelle édition du livre de Lauralee Sherwood sont sa simplicité, sa présentation, la qualité et le grand nombre d'illustrations ainsi que les fréquentes références à la clinique. Le mot « physiologie » est écrit en chinois avec trois caractères qui ont le sens de « vie, logique, étude » et dont la réunion signifie « l'étude de la logique de la vie (*The Logic of Life* : Car Boyd and D. Noble, editions, Figure 1-1, Oxford University Press, 1993). En suivant le fil conducteur de l'homéostasie d'un bout à l'autre du livre, l'auteur rend apparent ce qu'a de logique le fonctionnement de l'organisme humain.

Il faut aussi savoir gré à l'auteur de ne pas être tombé dans le piège de l'encyclopédisme et, comme trop souvent dans des ouvrages de physiologie, dans l'ésotérisme. L'essentiel de ce qu'il convient de connaître sur le fonctionnement de l'organisme humain durant la formation initiale à une profession médicale ou paramédicale est tout compte fait assez limité et est trop souvent noyé dans des textes écrits par des spécialistes pour des spécialistes et dans lesquels l'étudiant « perd son latin ».

J'ai ajouté quelques précisions ou quelques informations qui sont insérées dans le texte original entre parenthèses et accompagnées de l'abréviation NdT (note de traducteur). D'accord avec le responsable des éditions De Boeck : 1) l'annexe A consacrée au système métrique a été supprimée car elle ne se justifie pas pour des lecteurs francophones ; 2) les références aux aides pédagogiques ont également été supprimées car ils n'ont pas de contrepartie en français.

Je tiens à remercier les éditions De Boeck Université pour m'avoir fait confiance en vue de la mise à jour de la traduction du livre ; et ceci malgré les multiples et regrettables erreurs qui émaillaient la traduction que j'avais faite de la précédente édition. J'espère qu'avec l'aide du Pr. Molotchnikoff qui a accepté de relire ma traduction, celle-ci sera exempte des défauts de la précédente. Mes remerciements vont aussi à Fabrice Chrétien et Florence Lemoine des éditions De Boeck qui m'ont apporté une aide précieuse.

Le traducteur
Alain Lockhart

Avant-propos à la 3^e édition américaine

PHILOSOPHIE, BUTS ET THÈME

Le but que je poursuis en écrivant ce manuel de physiologie est d'aider les étudiants non seulement à apprendre comment fonctionne l'organisme mais aussi à partager mon enthousiasme pour le sujet. J'enseigne la physiologie depuis une vingtaine d'années et je suis toujours fascinée par la complication et l'efficacité du fonctionnement de l'organisme. Aucune machine ne peut remplacer une quelconque fonction de l'organisme avec la même efficacité qu'elle. La plupart d'entre nous, même les enfants, ont spontanément envie de comprendre comment marche leur corps. Quand un bébé réalise qu'il peut contrôler ses propres mains, il est fasciné et passe des heures à les faire bouger devant ses yeux. C'est en tirant parti de la curiosité naturelle des étudiants envers eux-mêmes que j'essaie de leur rendre plaisant l'apprentissage de la physiologie.

Le sujet le plus attrayant peut en effet devenir rebutant s'il n'est pas bien présenté. Aussi le livre est-il organisé de façon logique et compréhensible sans être encombré de détails superflus de sorte que chaque concept est intégré dans l'ensemble du sujet. Trop souvent, l'étudiant considère chaque section de la physiologie comme une entité distincte ; réaliser comment chaque élément du corps dépend des autres permet à l'étudiant de comprendre l'intégration fonctionnelle de l'organisme. L'accent est mis dans ce texte sur les mécanismes par lesquels les diverses fonctions de l'organisme contribuent à l'homéostasie, c'est-à-dire à la stabilité du milieu intérieur nécessaire au bon fonctionnement de toutes les cellules et de tous les organes.

Ce texte est destiné avant tout aux étudiants en profession de santé débutants dont la formation scientifique et mathématique préalable est limitée, mais qui ont besoin d'un enseignement de la physiologie à la fois clair, à jour, concis et orienté vers la médecine. Comme il s'agit d'une entrée en matière, qui sera pour la plupart des étudiants le seul contact avec la physiologie, tous les aspects de cette discipline sont étudiés de façon succincte. Ce n'est pas simplement parce qu'un fait existe qu'il a été inclus dans le texte, mais parce qu'il s'agit de ce qu'il faut absolument savoir. En d'autres termes, ce texte contient seulement les informations qui permettent de comprendre les concepts de base en physiologie nécessaires à une carrière ultérieure dans une profession de santé.

Les détails biochimiques et quantitatifs ont été réduits au minimum pour tenir compte du niveau limité des connaissances scientifiques des étudiants auxquels ce livre est destiné. Aucune supposition n'a été faite quant aux connaissances acquises précédemment. En outre, l'enseignement de l'anatomie n'étant pas un préalable requis, suffisamment d'anatomie a été décrite pour rendre apparentes les relations inséparables entre structure et fonction. Enfin, des innovations pédagogiques, qui seront décrites plus loin, facilitent l'accessibilité de cette édition à des étudiants ayant peu de culture scientifique auxquels ce livre est destiné.

Tenant compte de l'orientation vers la clinique des lecteurs visés, les méthodes de recherche et les données originales ne sont pas au premier plan bien que le contenu du livre soit fondé sur des données à jour. De plus, certaines idées et hypothèses controversées sont exposées, ainsi que les lacunes des connaissances de façon à faire apparaître que la physiologie est une science dynamique et évolutive.

Pour ne pas être dépassé par la rapidité des progrès en sciences de la vie, les étudiants en professions de santé doivent être en mesure de s'appuyer sur leur compréhension des concepts fondamentaux de la physiologie plutôt que de se rappeler des faits isolés qui risquent d'être rapidement démodés. Ce livre a donc pour but de promouvoir la compréhension des principes et concepts de base de la physiologie plutôt que la mémorisation de détails.

Le style est simple, exempt de pédanterie, ni dépouillé, ni familier de sorte que l'étudiant n'ait pas le sentiment que le langage employé « lui passe au-dessus de la tête » ou lui donne un « sentiment d'infériorité ». On a fait l'effort de faciliter la lecture par l'usage de raisonnements clairs, de transitions convenables et d'intégration approfondie des idées.

ORGANISATION DU LIVRE

L'ensemble des processus physiologiques n'est pas organisé selon une séquence logique. J'ai choisi un ordre tel que, dans la mesure du possible, les fondations d'un chapitre se trouvent dans les chapitres précédents ; cependant chacun d'entre eux se suffit à lui-même ce qui permet à l'enseignant une certaine souplesse dans l'organisation de son cours ; ceci d'autant plus qu'il y a des

références croisées entre les chapitres. Celles-ci permettent aux étudiants de rafraîchir aisément leur mémoire de faits déjà appris ou d'étudier plus à fond un sujet particulier. En gros, le parcours va de l'exposé introductif des propriétés des cellules jusqu'aux systèmes d'organes — ou appareils — en passant par les tissus excitables. J'ai essayé d'aménager des transitions logiques d'un chapitre au suivant. Par exemple, le chapitre 8 « Physiologie des muscles » s'achève par la discussion du muscle cardiaque qui est en continuité avec le chapitre 9 « Physiologie cardiaque ». Même des sujets apparemment sans rapport, comme le chapitre 11 « Le sang et les défenses de l'organisme » et le chapitre 12 « Appareil respiratoire » sont reliés par la fin du chapitre 11 où sont discutés les moyens de défense de l'appareil respiratoire.

Il convient de souligner quelques particularités de l'organisation du livre. La décision la plus délicate a concerné la place de l'endocrinologie. Pour un certain nombre de raisons, les propriétés générales des hormones se trouvent dans le chapitre 4 et les actions spécifiques des différentes glandes endocrines dans le chapitre 17. Le métabolisme intermédiaire des nutriments absorbés, qui est en grande partie sous contrôle endocrine, fait le lien entre la digestion (chapitre 15) et l'équilibre énergétique (chapitre 16) d'une part, le chapitre consacré au système endocrine (chapitre 17) d'autre part. Il est avantageux de rapprocher les chapitres consacrés au système nerveux et au système endocrine puisque ce sont les deux principaux systèmes régulateurs dans l'organisme. Placer le système endocrinien plus tôt, juste après le système nerveux (chapitres 5 à 7) aurait été à l'origine de deux difficultés. Premièrement, cela aurait cassé le fil conducteur de l'exposé consacré aux tissus excitables. Deuxièmement, le système endocrinien n'aurait pas pu être traité avec la profondeur qu'il mérite s'il l'avait été avant que l'étudiant ait acquis les connaissances nécessaires à la compréhension de son rôle dans le maintien de l'homéostasie.

La solution du dilemme a été la création d'un nouveau chapitre « Principe de la communication nerveuse et hormonale » (chapitre 4) dans lequel les mécanismes nerveux et hormonaux fondamentaux sont exposés avant que ne le soient dans des chapitres ultérieurs le système nerveux lui-même et les hormones particulières. La communication inter-cellulaire, la transduction des signaux, les potentiels graduels, le potentiel d'action, les synapses, le rôle intégrateur des neurones, les bases moléculaires, chimiques et cellulaires de l'action des hormones sont traités dans ce chapitre 4. On trouve donc dans celui-ci les ressemblances et les différences des moyens de communication des cellules nerveuses et endocrines avec d'autres cellules en vue de l'accomplissement de leurs actions régulatrices. C'est à partir des différents modes d'action des cellules nerveuses et endocrines qu'est décrite dans la dernière partie de ce nouveau chapitre la façon différente dont les systèmes nerveux et endocrine jouent leur rôle de systèmes régulateurs. Aussitôt après, le chapitre 5 commence par la description du système nerveux qui fait transition entre les chapitres 4 et 5. Les hormones particulières sont introduites plus loin dans les chapitres appropriés par exemple l'hormone antidiurétique et l'aldostérone à propos du rein et de l'équilibre acido-basique. L'origine, le rôle et le contrôle des hormones individuelles sont traités dans le chapitre 17 consacré au système endocrine ce qui a l'avantage d'en faire ressortir les caractères communs et de les résumer. Finalement, en

partant des hormones gonadotropes introduites au chapitre 17, le chapitre final s'éloigne du thème de l'homéostasie pour mettre l'accent sur la reproduction.

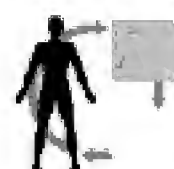
Un autre trait particulier du livre est que la peau est traitée dans le chapitre sur les défenses de l'organisme en raison de ses fonctions immunitaires récemment découvertes. L'os est traité avec le système endocrinien et l'est de façon plus approfondie que dans la plupart des livres de physiologie destinés aux premiers cycles, et ceci tout particulièrement en raison du contrôle hormonal de la croissance et du rôle dynamique de l'os dans le métabolisme du calcium. S'écarter de l'arrangement traditionnel dans certains cas a donné l'occasion de traiter de façon plus autonome et plus approfondie certains sujets qui sont souvent omis ou noyés dans des chapitres spécialisés. Par exemple, un chapitre est consacré à l'équilibre hydroélectrolytique et à l'équilibre acido-basique qui sont souvent placés au sein du chapitre sur le rein (chapitre 14). Un autre exemple est le regroupement dans un même chapitre de l'équilibre énergétique et de la thermorégulation.

Une nouveauté du livre est la séparation en deux du chapitre de la précédente édition consacré au système nerveux périphérique, ceci afin de donner plus de latitude à l'enseignant pour répartir le travail. Les voies afférentes sont traitées dans le chapitre 6 dont la section finale est consacrée aux sens spéciaux. Ceci rend possible l'omission de ceux-ci, si l'enseignant le désire, sans gêner l'étude de l'essentiel du chapitre comme cela était le cas dans l'édition précédente. Les voies efférentes du système nerveux périphérique sont traitées dans le chapitre 7 dans lequel sont regroupés le système nerveux autonome et les motoneurones et qui s'achève par la description de la jonction neuromusculaire qui sert de transition avec le chapitre 8 sur la physiologie musculaire.

Bien que l'ordonnancement des différents aspects de la physiologie choisi pour ce livre ait un fondement logique, ce n'est en aucune façon la seule manière de présenter cette discipline. Chaque chapitre forme un tout, surtout avec les références croisées incluses. Ainsi chaque professeur peut organiser l'enseignement à sa convenance. Certains chapitres peuvent même être omis selon les besoins et la motivation des étudiants et les contraintes des horaires.

CARACTÈRES DU TEXTE ET AIDES PÉDAGOGIQUES

■ Mise en place du leitmotiv de l'homéostasie



Un schéma à jour et aisé à comprendre du modèle homéostatique comprenant la description des relations entre cellules, systèmes et homéostasie est développé dans le premier chapitre et représenté à l'intérieur de la première de couverture. Chaque chapitre débute par une version spécialisée de ce modèle accompagnée d'une courte introduction et destinée à faire comprendre comment la fonction de chaque système est intégrée dans l'organisme. À la fin de chaque chapitre une rubrique : Le chapitre dans son contexte : plan focal sur l'homéostasie, aide l'étudiant à prendre conscience du rôle de la partie de l'organisme qui vient d'être discutée dans l'homéostasie. Ce bouquet final, le modèle homéostatique en tête

du chapitre et l'exposé introductif se conjuguent pour faciliter la compréhension par l'étudiant des interactions et de l'interdépendance des systèmes de l'organisme, bien que chacun d'entre eux soit décrit séparément.

■ Analogies

Beaucoup d'analogies et de références à l'expérience quotidienne qui sont en relation avec les concepts physiologiques, sont incluses. Ces outils pédagogiques sont le fruit de mes quatre décennies d'enseignement. Ayant conscience des domaines qui causent le plus de difficultés aux étudiants, j'ai essayé de créer des liens entre de nouvelles connaissances et ce qui leur est déjà familier.

■ Physiopathologie et données cliniques



Une autre manière de maintenir l'intérêt des étudiants est de les aider à réaliser que ce qu'ils apprennent en vaut la peine et peut servir. Comme beaucoup des lecteurs de ce livre travailleront dans des professions de santé, de fréquentes références à la physiopathologie et à la physiologie clinique servent à démontrer les rapports entre ce qu'ils apprennent et la profession qu'ils visent. Pour la première fois, les parties du texte ayant une pertinence clinique sont repérées par un symbole particulier « note clinique ».

■ Encadrés

Grâce aux textes encadrés incorporés aux chapitres, les étudiants disposent d'informations connexes pertinentes de grand intérêt sur des sujets aussi divers que la physiologie de l'exercice, la recherche sur les cellules souches, les accidents vasculaires cérébraux, les perspectives historiques, et les réponses de l'organisme à des environnements nouveaux comme ceux des vols spatiaux et des plongées profondes.

■ Illustrations didactiques

Les planches anatomiques, les représentations schématiques, les photographies, les tableaux et les graphiques ont pour but de compléter et d'étayer le texte. La plupart des images de cellules et des figures anatomiques, qui sont plus réalistes et en perspective, sont nouvelles. De plus, de nombreuses illustrations, qui comportent la description étape par étape de processus complexes facilitent les révisions des étudiants plus sensibles aux méthodes visuelles.

Les schémas arborescents sont très utilisés pour aider l'étudiant à assimiler les informations écrites. Dans ces schémas, l'augmentation ou la baisse d'une grandeur contrôlée, comme la pression artérielle ou la concentration de glucose dans le sang, sont indiquées par une même couleur plus ou moins foncée. En outre, les grandeurs physiques, comme les structures de l'organisme ou les matériaux chimiques, sont représentés par de vrais rectangles tandis que les phénomènes actifs le sont par des rectangles aux coins arrondis.

La cohérence des couleurs dans des figures et des tableaux combinés aide l'étudiant à visualiser quelle partie de l'organisme est responsable de quelle activité. Par exemple, aussi bien dans la représentation anatomique du cerveau que dans le tableau des

fonctions de ses principaux composants qui lui est associé, la même couleur est attribuée à un même composant.

Un caractère particulier du livre est que les sujets représentés dans les illustrations sont réalistes (car ils ont été dessinés d'après des photographies) et sont un échantillon transversal de l'espèce humaine. Ceci devrait permettre à chaque étudiant, quels que soient son âge, son sexe et sa race, de s'identifier à l'un des sujets.

■ Énoncés instructifs comme sous-titres

Plutôt que les sous-titres traditionnels de chaque section (par exemple Valves cardiaques) des énoncés instructifs attirent l'attention de l'étudiant sur les faits essentiels de la sous-section (par exemple grâce aux valves cardiaques l'écoulement du sang se fait dans la bonne direction). Afin de décomposer de vastes sujets en sous-ensembles plus petits et accessibles, plus de sous-titres sont utilisés dans cette nouvelle édition. Un avantage supplémentaire de ces plus nombreux sous-titres est qu'ils aident à repérer aisément un sujet particulier.

■ Mots clés et étymologie

Les mots clés sont définis à leur apparition dans le texte. Comme la physiologie utilise d'innombrables mots nouveaux, dont beaucoup sont intimidants de prime abord, ces mots clés sont définis à leur apparition dans le texte. La formation de certains mots est décrite de façon à en faciliter la compréhension.

■ Références croisées

Des références renvoyant à des sujets traités dans des chapitres antérieurs permettent à l'étudiant de rafraîchir ses connaissances et facilitent l'organisation de l'enseignement.

■ Techniques d'apprentissage renforcé à la fin des chapitres

Les exercices de révision comportent maintenant des questions sur les objectifs pédagogiques ainsi que d'autres plus faciles : les réponses sont dans un appendice.

Dans la première édition, il y avait « un sujet de réflexion » à la fin des questions rédactionnelles. Ceci, ayant été apprécié tout particulièrement par les critiques, a été développé en une section particulière « sujets de réflexion ». Des sujets qui méritent réflexion et qui ne sont pas traités spécifiquement dans le texte figurent à la fin de chaque chapitre. L'un d'entre eux est un problème clinique, une courte étude de cas qui incite l'étudiant à appliquer ses connaissances physiologiques aux symptômes d'un malade.

■ Résumé didactique et révisions en fin de chapitre

Le résumé du chapitre reprend les points essentiels de celui-ci de façon concise, section par section et comporte des références aux pages, aux figures et aux tableaux. Cette nouvelle présentation du résumé permet à l'étudiant d'exploiter les informations écrites et visuelles pour se concentrer sur chaque concept primordial avant de continuer.

Les exercices de révision, ont des formats différents pour permettre aux étudiants l'autoévaluation de leurs connaissances et de leur capacité à se servir des faits et des concepts exposés. Les sujets de réflexion sont des problèmes à résoudre qui encouragent les étudiants à approfondir ce qu'ils ont appris et les faits cliniques les invitent à utiliser leur savoir en présence des symptômes particuliers d'un malade.

■ Annexes et glossaire

Les appendices sont destinés pour l'essentiel à aider les étudiants qui en ressentent le besoin à consolider leurs connaissances de base.

- La plupart des livres de physiologie destinés aux premier et second cycles contiennent un chapitre consacré à la chimie ; toutefois les principes de base de la chimie sont rarement traités par les enseignants de physiologie. La connaissance de la chimie au-delà de ce qui est enseigné dans le secondaire n'est pas indispensable pour comprendre ce livre.
- C'est pour cette raison que j'ai choisi de garder plus de place à l'exposé des concepts de physiologie et d'inclure l'appendice A : Revue des principes de chimie en tant que texte de référence accessible aux étudiants qui ont besoin d'une introduction aux concepts de base de la chimie appliqués à la physiologie ou d'une révision rapide de leurs connaissances à ce sujet.
- De même l'appendice B : stockage, réplication et expression de l'information génétique sert de référence ou de sujet d'étude si l'enseignant le juge utile. Il comporte la discussion de l'ADN, des chromosomes, de la synthèse des protéines, de la division cellulaire et des mutations.
- Une nouveauté de cette édition est l'appendice D : Références du texte sur la physiologie de l'exercice.
- Les réponses aux questions de révision et les explications sur les sujets de réflexion et les faits cliniques sont dans l'appendice E.
- Le glossaire permet de s'assurer du sens des termes essentiels.

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement les nombreuses personnes qui ont contribué aux deux premières éditions de ce manuel ainsi qu'aux cinq éditions du traité *Human Physiology : from cells to systems* qui en a été la base. Outre les 116 réviseurs qui ont soigneusement examiné les textes précurseurs en termes de précision, clarté et pertinence, je remercie les personnes suivantes qui ont expertisé ce livre.

William B. Andresen
William Rainey Harper College
Alan E. Cooper
California Polytechnic State University-San Luis Obispo
Anne Hedlin
University of Toronto
Cindy M. Hoorn
Western Michigan University
Allan M. Judd
Brigham Young University

Daniel Kimbrough
Virginia Commonwealth University
Jeanne M. Lagowski
University of Texas at Austin
Tony Leyland
Simon Fraser University
Martin Roeder
Florida State University
Edward I. Shaw
University of Kansas
David L. Stetson
Ohio State University-Columbus
David R. Wade
Southern Illinois University at Carbondale

J'ai eu la chance de coopérer avec une équipe très compétente et motivée de Brook/Cole ainsi qu'avec tous les participants extérieurs choisis par la maison d'édition. Je sais ce que je dois à leurs contributions qui ont collectivement rendu ce livre possible. Cela a été un réconfort et une source d'inspiration que de savoir que tant de personnes ont travaillé efficacement et de tant de façons différentes pour que ce livre soit aussi réussi que possible. Deux conseillers de rédaction de Brook/Cole ont guidé la réalisation du livre. Nedah Rose a lancé cette nouvelle édition et en a guidé l'orientation, puis Peter Adams a pris le projet en route et a aidé à le mener à bien. Tous deux méritent de vifs remerciements pour avoir aidé à la parution de ce livre tardif, 11 ans après la dernière édition. Mes remerciements vont aussi aux assistants de rédaction qui ont pris en charge la paperasserie et coordonné les multiples tâches de Nedah et Peter. En outre, je suis reconnaissante au directeur de rédaction Mary Arbogast dont les avis perspicaces ont facilité la préparation et la production du livre. Elle « connaît la musique » et j'ai toujours pu compter sur elle ; elle a pensé en permanence aux moyens d'améliorer le livre et de faciliter le travail.

Concernant la production, la responsable du projet Teri Hyde est une personne très compétente et attentionnée qui a toujours trouvé le temps de répondre à mes questions et à mes soucis et a surveillé de près chaque étape de la production alors même qu'elle le faisait en même temps pour beaucoup d'autres livres. Sachant qu'à l'arrière plan, elle s'assurait que tout allait comme prévu me donnait confiance. Je suis reconnaissante à la perspicacité créative des responsables artistiques Rob Hugel et Lee Friedman qui veillaient à ce que la disposition du texte soit à la fois plaisante à regarder et chargée de sens. Je remercie aussi Joohee Lee qui s'est chargé d'obtenir la permission de reproduire de très nombreuses illustrations et matériaux protégés par le « copyright », une tâche ingrate mais combien nécessaire.

Quand tout a été finalement prêt, l'imprimeur Barbara Britton a supervisé la fabrication proprement dite et coordonné l'impression du livre. Quel que soit le soin avec lequel un livre a été conçu, produit et imprimé, il ne saurait atteindre son plein essor sans une promotion et une commercialisation efficaces. La responsable de la diffusion, Ann Caven, son assistante, Leyla Jowza et la responsable de la publicité, Kelley McAllister, ont été les principaux acteurs de la diffusion de ce livre, ce dont je leur suis fort reconnaissante.

Rook/Cole a aussi fait un remarquable travail de sélection de vendeurs performants pour que puissent être accomplies des tâches de production particulières. Avant tout j'ai eu le privilège de collaborer avec un service de production très compétent, Martha Emry, qui a coordonné la gestion au jour le jour de la production. C'est à elle qu'est revenue la responsabilité de s'assurer que toutes illustrations, compositions, mise en page et questions connexes étaient traitées convenablement et en temps voulu. Martha facilite beaucoup les choses. La production de cet ouvrage a été l'une des plus calmes qu'il m'ait été donné de connaître. Grâce à elle il n'y eut ni accroc ni retard. De plus elle a toujours été compréhensive et m'a toujours soutenue quand j'étais débordée notamment quand les examens de fin d'année, la préparation de Noël et les dates limites de fabrication tombaient en même temps.

Mes remerciements vont aussi à la photographe indépendante Myrna Ehgler qui a toujours trouvé grâce à ses recherches plusieurs versions de documents parmi lesquels j'avais le choix ce qui m'a évité d'avoir à me décider pour quelque chose de peu séduisant. La maquettiste Jeanne Calbrese mérite des remercie-

ments pour l'aspect plaisant et attirant, bien qu'économe en place, du contenu de l'ouvrage et pour avoir conçu une couverture agréable à regarder. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers Thomson Type pour la composition rigoureuse, la vérification de la plupart des illustrations et la présentation à la fois plaisante et logique du livre. Ils doivent être des magiciens parce que les bas de pages et la fin des chapitres tombent « là où il faut » et non pas au hasard.

Enfin mon amour et ma reconnaissance vont à mes proches qui ont accepté de sacrifier à nouveau la vie de famille pendant les dix-huit mois de gestation et de production de cette troisième édition. Je tiens à les remercier pour leur patience et pour leur compréhension quant au temps que je consacrais au livre au lieu d'être avec eux. Mon mari Peter Marshall mérite toute mon estime et toute ma reconnaissance pour avoir pris en charge ma part de tâches domestiques me laissant ainsi plus de temps pour travailler. Je n'aurais pas pu écrire ce livre ou ceux qui l'ont précédé sans son aide, son soutien et ses encouragements. Merci à tous !

Pendant la minute qu'il vous faudra pour lire cette page :

Vos yeux convertiront la figure de cette page en signaux électriques (influx nerveux) qui transmettront l'information au cerveau qui traitera celle-ci.

Votre cœur battra soixante-dix fois, pompant 5 litres de sang vers les poumons et 5 autres litres vers le reste du corps.

Plus d'un litre de sang traversera vos reins qui traiteront le sang de façon à conserver les matériaux utiles et à éliminer les matériaux inutiles dans les urines. Vos reins fabriqueront environ 1 ml (1 dé à coudre) d'urine pendant cette minute.

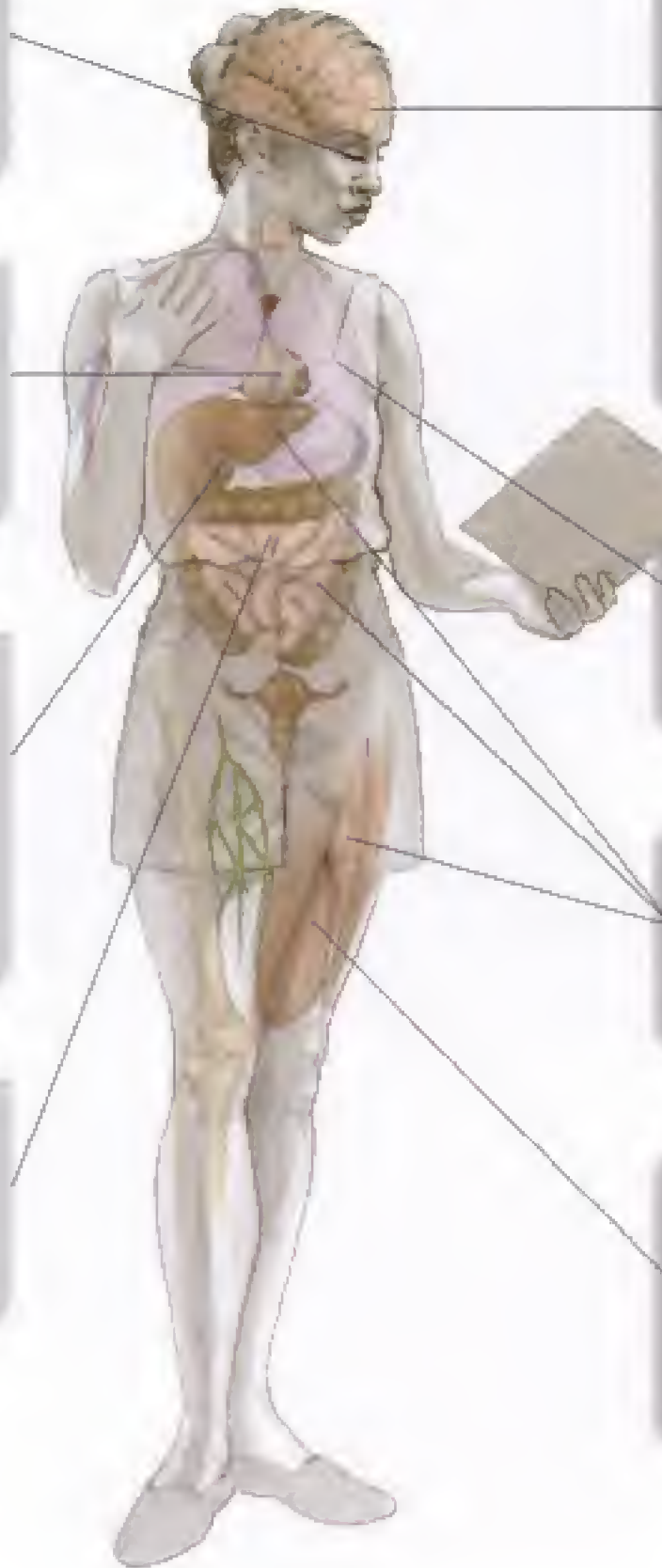
Votre tube digestif s'occupera de votre dernier repas pour transférer les nutriments dans le sang afin d'approvisionner vos cellules.

Outre le fait de recevoir et de traiter des informations telles que les messages visuels, votre cerveau enverra aussi des signaux à vos muscles de façon à maintenir votre posture, bouger vos yeux pour lire cette page, et tourner la page si besoin. Des messagers chimiques transmettront les signaux nerveux vers vos muscles afin de déclencher les contractions nécessaires.

Vous inspirerez et expirez environ 12 fois et échangerez ainsi environ 6 litres d'air entre l'environnement et vos poumons.

Vos cellules consommeront environ 250 ml d'oxygène et produiront 200 ml de dioxyde de carbone.

Votre consommation d'énergie sera d'environ 2 calories, originaires des aliments et destinées à faire face au « coût de la vie », et vos muscles brûleront des calories additionnelles en se contractant.



L'homéostasie : base de la physiologie

SURVOL DU CHAPITRE

INTRODUCTION À LA PHYSIOLOGIE

- Définition de la physiologie
- Relations entre structure et fonction

NIVEAUX D'ORGANISATION DANS L'ORGANISME

- Les cellules comme unités de base de la vie
- Niveaux d'organisation en tissus, organes, systèmes ou appareils et organisme
- Importance du milieu intérieur

CONCEPT D'HOMÉOSTASIE

- Nécessité de l'homéostasie
- Grandeurs contrôlés par l'homéostasie
- Contribution de chacun des systèmes de l'organisme à l'homéostasie

SYSTÈMES DE CONTRÔLE HOMÉOSTATIQUES

- Composants d'un système de contrôle homéostatique
- Rétroactions positive et négative ; mécanismes d'anticipation

INTRODUCTION

Les activités décrites dans la page précédente sont un échantillon des phénomènes qui se produisent à chaque instant dans notre organisme simplement pour nous maintenir en vie. Habituellement nous tenons pour normales ces activités vitales et nous ne nous soucions guère de savoir pourquoi « ça marche » ; et c'est justement de cela que s'occupe la physiologie. La physiologie est l'étude des fonctions des organismes vivants. Nous nous intéresserons plus spécialement au mode de fonctionnement de l'organisme humain. Pour les physiologistes, l'organisme est une machinerie dont les mécanismes peuvent être décrits sous forme d'événements physiques ou chimiques et de relations causales, événements de même type que ceux qui se produisent dans d'autres composants de l'univers.

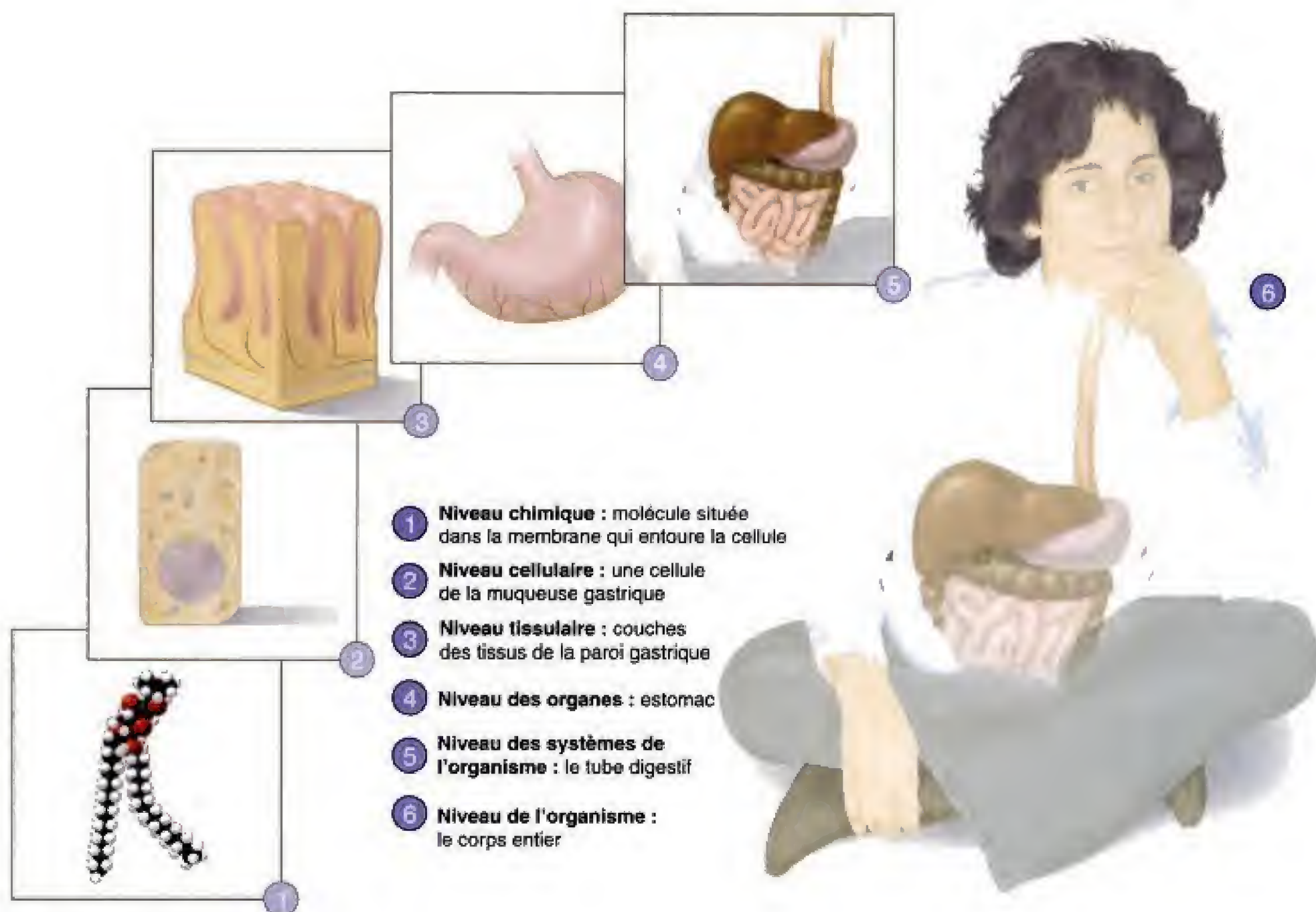
Il y a des rapports étroits entre la physiologie et l'anatomie qui est l'étude de la structure de l'organisme. L'organisation des différentes parties de l'organisme et les rapports qu'elles ont entre elles rendent possibles les mécanismes physiologiques. La bonne marche d'une voiture dépend de ses constituants et des interactions entre eux ; il en est de même dans le cas de l'organisme. Pour cette raison, au fur et à mesure de la description du fonctionnement de l'organisme, nous rappellerons suffisamment de notions d'anatomie pour faciliter la compréhension du fonctionnement de la partie de l'organisme en cours d'étude.

NIVEAUX D'ORGANISATION DANS L'ORGANISME

Intéressons-nous maintenant à l'organisation structurale de l'organisme qui fait de celui-ci un ensemble fonctionnel (● Figure 1.1). Ce sont ces niveaux d'organisation qui rendent la vie possible.

■ Niveau chimique : l'organisme est composé d'une variété de molécules et d'atomes

Comme toute matière de notre planète, le corps humain est une combinaison de substances chimiques. Les atomes sont les plus petits constituants de toute matière inerte ou vivante : les atomes les plus communs dans



● **FIGURE 1-1**

Niveaux d'organisation dans l'organisme

l'organisme — oxygène, carbone, hydrogène et azote — forment environ 96 % de la composition de l'organisme. Ces atomes communs plus quelques autres sont combinés pour former les molécules du vivant comme les protéines, les glucides (hydrates de carbone), les graisses (lipides) et les acides nucléiques (matériel génétique) comme l'acide désoxyribonucléique (ou ADN). Les atomes et les molécules importants sont les matériaux bruts de tout organisme vivant (cf. l'appendice B pour une revue de ce niveau chimique).

■ Niveau cellulaire : les cellules, unités de base de la vie

Une simple collection d'atomes et de molécules ne suffit pas à conférer les caractères propres au vivant. De fait ces constituants chimiques doivent être disposés et groupés de façon très précise pour former une entité vivante. La cellule, qui est l'unité de base de la structure et des fonctions du vivant, est la pierre angulaire de tout organisme vivant. La cellule est le plus petit élément capable d'accomplir les processus associés à la vie. Le chapitre 2 est consacré à la physiologie cellulaire.

Une barrière lipidique très fine, la membrane cellulaire (membrane plasmique) entoure le contenu de chaque cellule

qu'elle sépare de l'extérieur. Comme cette membrane est capable de contrôler les déplacements de matière hors de la cellule et vers celle-ci, l'intérieur de la cellule est constitué d'un ensemble d'atomes et de molécules différant de la composition chimique du milieu environnant. Comme la membrane cellulaire et ses fonctions sont essentiels aux processus de la vie, le chapitre 3 leur est entièrement consacré.

Un organisme est une entité vivante indépendante. De fait, les formes de vie les plus simples sont les organismes unicellulaires (faits d'une seule cellule) comme les bactéries et les amibes. Les organismes multicellulaires complexes, par exemple les arbres et l'organisme humain, sont des agrégats de trillions de cellules (*multi* signifie beaucoup). Les cellules sont les constituants de base des organismes multicellulaires. Dans les formes multicellulaires vivantes les plus simples — une éponge par exemple — toutes les cellules sont semblables. Par contre les organismes vivants plus complexes comme l'organisme humain comportent différents types de cellules telles que les cellules musculaires, nerveuses et glandulaires par exemple.

Chaque organisme humain commence par l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde qui donne naissance à une seule cellule qui se multiplie pour former une masse croissante grâce à d'innombrables divisions cellulaires. Si la multiplication cellu-

laire était le seul processus en jeu au cours du développement, toutes les cellules seraient pratiquement identiques comme dans les organismes multicellulaires les plus simples. Au cours du développement des organismes multicellulaires, comme l'organisme humain, chaque cellule se différencie c'est-à-dire qu'elle se spécialise en vue de l'accomplissement d'une fonction particulière. Conséquence de la différenciation cellulaire, notre organisme est fait d'une grande variété de cellules spécialisées.

FONCTIONS DE BASE DES CELLULES

Toute cellule, qu'elle soit isolée ou fasse partie d'un organisme multicellulaire, remplit un certain nombre de fonctions essentielles pour la survie. Ces fonctions essentielles consistent à :

1. obtenir de l'environnement cellulaire des nutriments et de l'oxygène (O_2)
2. accomplir diverses réactions chimiques qui fournissent de l'énergie à la cellule à partir des nutriments et de l' O_2 ; comme suit :



3. éliminer dans l'environnement de la cellule le dioxyde de carbone (CO_2) et des produits résiduels de ces réactions chimiques ;
4. synthétiser des protéines et d'autres substances nécessaires à la structure, à la croissance et aux activités particulières de la cellule ;
5. contrôler dans une grande mesure les échanges de matière entre la cellule et son environnement. Reconnaître les modifications de l'environnement de la cellule et y répondre ;
6. transférer de la matière d'une partie à l'autre de la cellule ; certaines cellules sont en outre capables de se mouvoir dans leur environnement ;
7. contrôler dans une grande mesure les échanges de matière entre la cellule et son environnement ;
8. se reproduire dans le cas de la plupart des cellules. Certaines cellules de l'organisme, comme les cellules nerveuses et musculaires ont perdu la capacité de se reproduire ; quand elles sont détruites, elles ne peuvent pas être remplacées. C'est pour cette raison qu'un accident vasculaire cérébral, qui entraîne la perte de cellules nerveuses du cerveau, ou qu'un infarctus du myocarde, qui cause la mort de cellules musculaires du cœur, peuvent avoir des conséquences extrêmement graves.

Il y a de remarquables similitudes dans la façon dont les cellules remplissent ces fonctions. Il y a donc beaucoup de caractéristiques communes à toutes les cellules.

FONCTIONS SPÉCIALISÉES DES CELLULES

Dans les organismes multicellulaires, chaque cellule joue un rôle particulier qui est en règle générale dérivé de l'une des fonctions essentielles. Par exemple, tirant parti de leur capacité de synthèse de protéines, les cellules des glandes du tube digestif produisent les enzymes digestifs qui sont des protéines et qui clivent les aliments ingérés.

Chaque cellule accomplit ces fonctions particulières en plus des activités essentielles, continues de toute cellule. Les fonctions de base sont indispensables pour la survie des cellules tandis que les activités et interactions spécialisées des cellules d'un organisme multicellulaire sont fondamentales pour la survie de l'organisme même.

■ Niveau tissulaire : les tissus sont des groupements de cellules de même spécialisation

De même qu'une machine fonctionne seulement si toutes ses parties sont correctement assemblées, de même il faut que les cellules soient agencées entre elles de façon à jouer leur rôle dans les fonctions nécessaires à l'organisme entier comme la digestion, la respiration et la circulation. Les cellules sont organisées de façon de plus en plus complexe en tissus, organes et systèmes.

Les cellules de structure similaire sont organisées en **tissus**, dont il y a quatre types principaux : *tissu musculaire*, *nerveux*, *épithélial* et *conjonctif*. Chacun est constitué de cellules spécialisées de même nature et de matériel extracellulaire (« en dehors de la cellule ») en quantité variable.

- Le **tissu musculaire** est fait de cellules spécialisées dans la production de contraction et de force. Il y a trois variétés de tissu musculaire : le *muscle squelettique* qui déplace les pièces du squelette ; le *muscle cardiaque* responsable du pompage du sang ; le *muscle lisse* qui entoure des cavités et des tuyaux et en mobilise le contenu comme dans le cas de la progression des aliments le long du tube digestif.

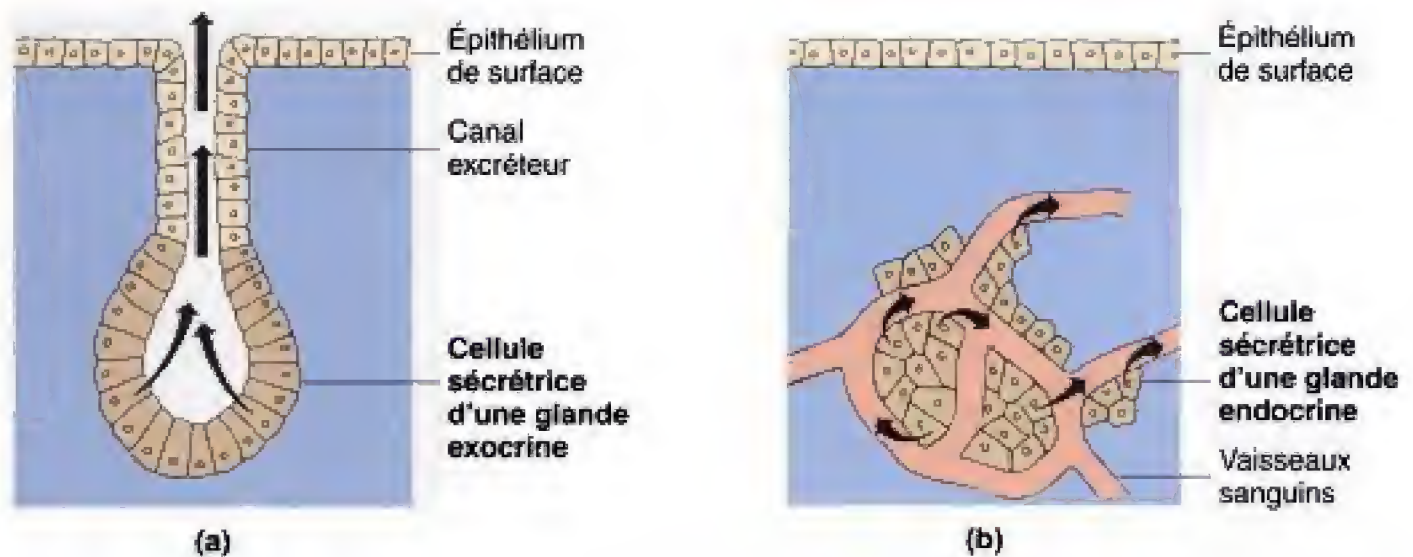
- Le **tissu nerveux** est fait de cellules spécialisées dans la production et la transmission d'impulsions électriques. Celles-ci jouent le rôle de signaux transmettant de l'information d'une partie à l'autre de l'organisme. On trouve le tissu nerveux dans : 1) le cerveau ; 2) la moelle épinière ; 3) les nerfs qui informent sur l'environnement extérieur et l'état de certaines grandeurs internes comme celles qui sont soumises à régulation, par exemple la pression artérielle ; 4) les nerfs qui exercent leur influence sur la contraction de muscles et la sécrétion de glandes.

- Le **tissu épithélial** est fait de cellules spécialisées dans l'échange de matière entre les cellules et leur environnement. Toute substance qui entre dans l'organisme ou en sort doit franchir une barrière épithéliale. Il y a deux grands types d'organisation de ce tissu : les *feuilletés épithéliaux* et les *glandes sécrétoires*. Les cellules épithéliales sont étroitement jointes de façon à former des feuillets qui tapissent et couvrent différentes parties de l'organisme. Par exemple la couche externe de la peau et le revêtement interne du tube digestif sont revêtus d'épithélium. En général, les revêtements épithéliaux forment la frontière entre l'organisme et l'environnement dont fait partie le contenu des cavités qui communiquent avec celui-ci comme la lumière du tube digestif (on appelle lumière, la cavité d'un organe creux ou tubulaire). Seules des substances sélectionnées peuvent passer à travers un épithélium ; la nature et l'importance du transfert de matière dépendent du type fonctionnel et du siège de l'épithélium. Par exemple, il y a très peu d'échanges de matière entre l'organisme et l'environnement au travers de la peau, tandis que les cellules épithéliales du tube digestif sont spécialisées dans l'absorption des nutriments.

Les **glandes** sont des dérivés de tissu épithélial et sont spécialisées dans la sécrétion. La **sécrétion** est la libération de substances synthétisées pour l'essentiel par les cellules mêmes. Il y a deux catégories de glandes : *endocrines* et *exocrines* (● Figure 1-2). Les **glandes exocrines** (de *exo*, en dehors et *krinein*, sécréter) sécrètent par un canal excréteur vers l'environnement extérieur ou une cavité communiquant avec celui-ci. Des exemples sont les glandes du tube digestif et les glandes sudoripares. Les **glandes endocrines** (de *endon*, en dedans) n'ont pas de

● FIGURE 1-2

* **Disposition des glandes exocrine et endocrine.** a) Les glandes exocrines libèrent leur produit de sécrétion dans le canal excréteur vers l'extérieur de l'organisme (ou vers une cavité communiquant avec l'extérieur). b) Les glandes endocrines libèrent leur produit de sécrétion dans le sang.



canal excréteur et libèrent leurs produits de sécrétion, appelés **hormones**, dans le sang à l'intérieur de l'organisme. Par exemple, le pancréas sécrète l'insuline dans le sang qui transporte cette hormone vers ses sites d'action dans tout l'organisme dont la plupart des cellules dépendent de ladite hormone pour capter le glucose (un glucide).

- Le tissu conjonctif a la particularité d'être fait de peu de cellules dispersées dans une abondante substance extracellulaire.

Comme son nom l'indique, le tissu conjonctif joint, soutient et amarre différents constituants de l'organisme. Il est fait de variétés aussi différentes que le tissu conjonctif lâche qui amarre l'épithélium aux structures sous-jacentes ; les tendons qui attachent les muscles squelettiques aux os ; l'os qui donne à l'organisme forme, support et protection ; ainsi que le sang qui transporte des matériaux et des cellules entre les constituants de l'organisme (NdT : le rattachement du sang au tissu conjonctif est discu-

● FIGURE 1-3

Constituants de l'organisme

(d'après Cecie Starr et Ralph Taggart, *Biology : The unity and diversity of life*, 8ème édition, fig 33-11, pp. 552-3, © 1998 Wadsworth Publishing Company)

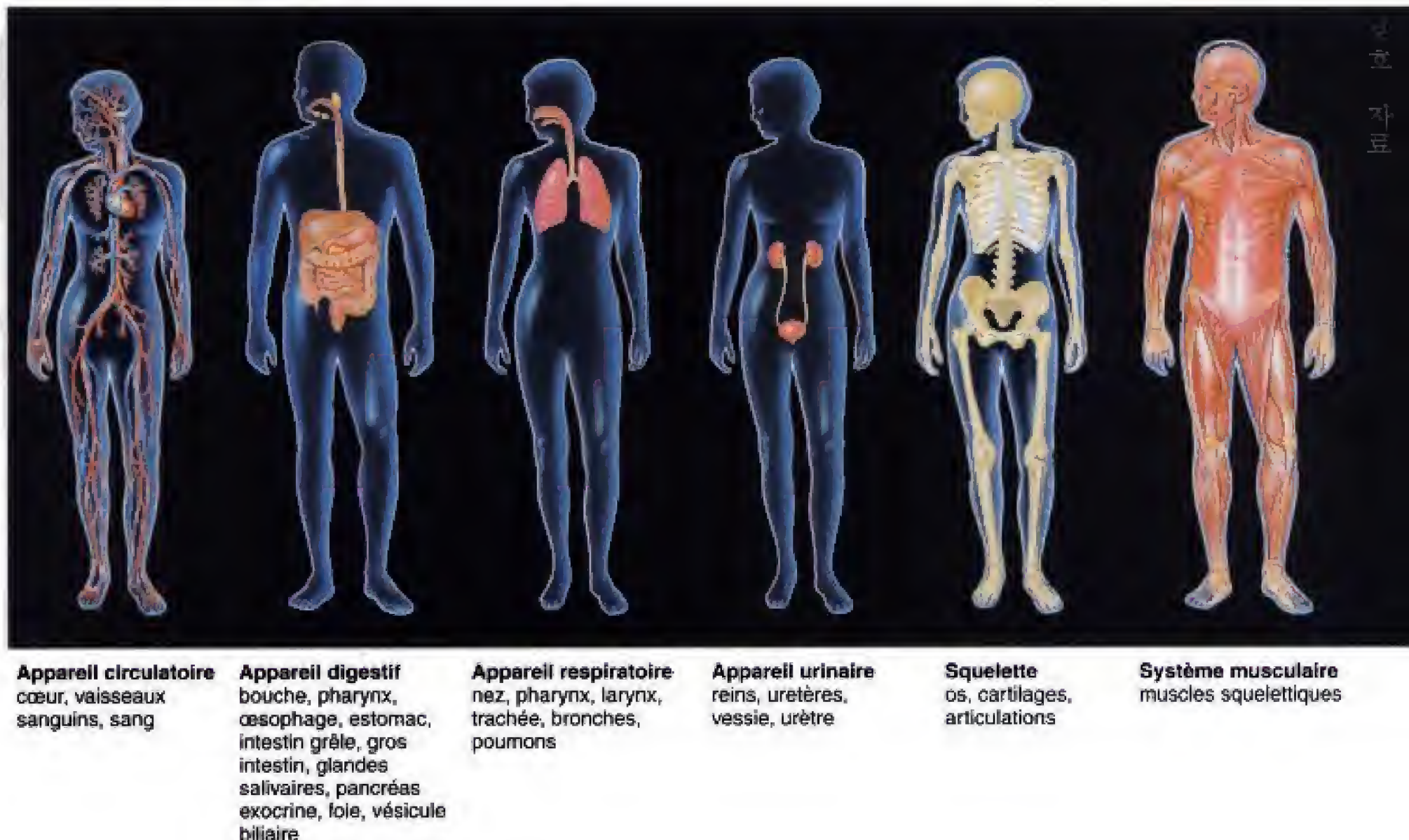


table). Les cellules du tissu conjonctif, sauf celles du sang, produisent des molécules particulières qu'elles libèrent dans les espaces intercellulaires. L'une de ces molécules est l'élastine, qui permet l'étirement et la rétraction de certaines structures comme, par exemple, le poumon au cours des mouvements respiratoires.

Les tissus musculaire, nerveux, épithélial et conjonctif sont les tissus élémentaires, c'est-à-dire que chacun d'entre eux est un ensemble intégré de cellules ayant même structure et fonction. Le terme tissu est aussi employé souvent pour désigner l'ensemble des divers constituants cellulaires et extracellulaires qui forment un organe donné (par exemple le tissu pulmonaire ou le tissu hépatique).

■ Niveau des organes : un organe est une unité fonctionnelle faite de différents tissus

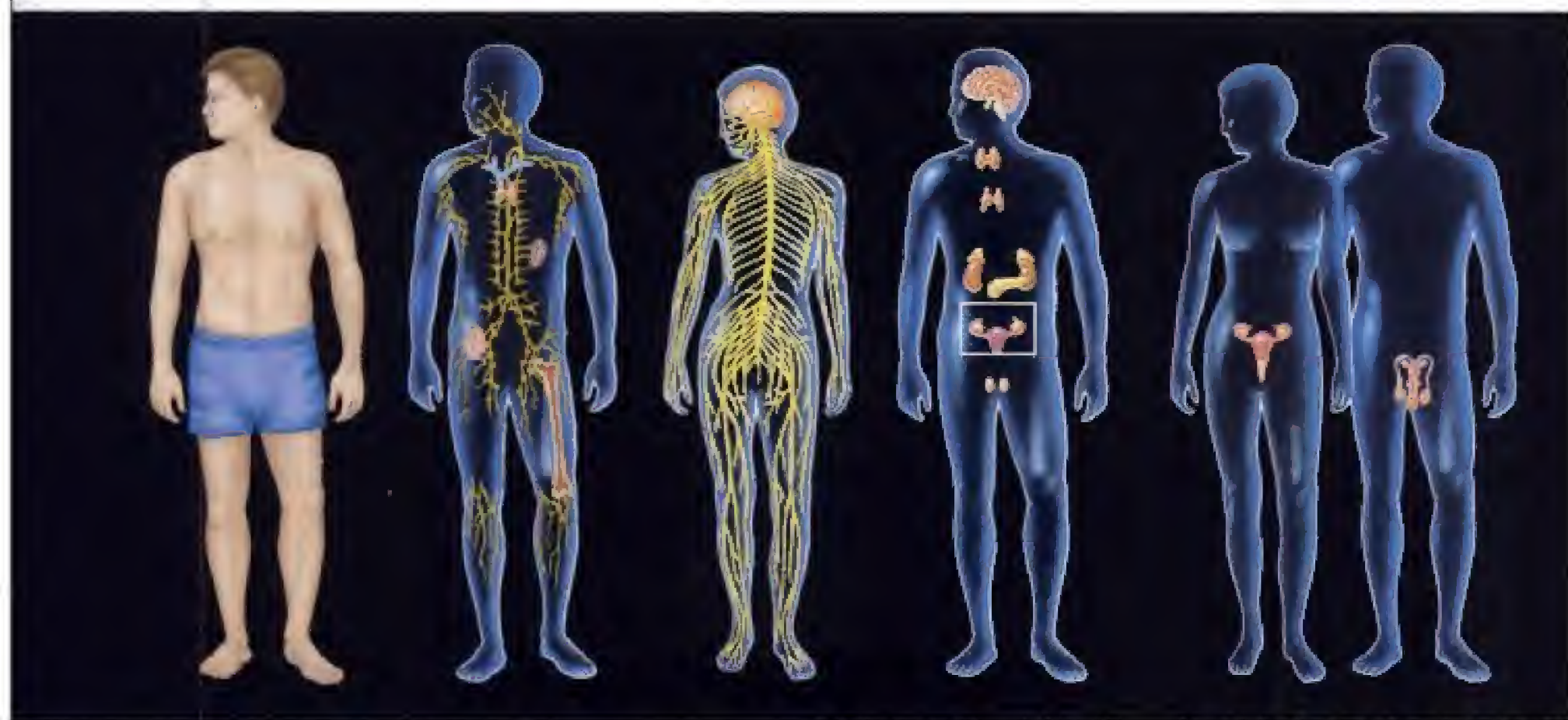
Les organes sont constitués par un ensemble de tissus élémentaires assemblés de façon à remplir une ou plusieurs fonctions particulières. L'estomac est un exemple d'organe comportant les quatre tissus élémentaires. Ceux-ci coopèrent au stockage des aliments ingérés, à leur progression vers l'aval du tube digestif, et au début de la digestion des protéines. La lumière de l'estomac est tapissée d'épithélium qui s'oppose au transfert vers le sang d'aliments à l'état brut. Les glandes épithéliales de l'estomac sont des glandes exocrines qui sécrètent des sucs digestifs capables de digérer des protéines dans la lumière et des cellules endocrines qui sécrètent une hormone qui contribue à moduler la sécrétion

exocrine et les contractions de l'estomac. La paroi de l'estomac contient du muscle lisse dont les contractions entraînent le mélange des aliments et du suc gastrique et la progression dudit mélange vers l'intestin. Il y a aussi dans la paroi du tissu nerveux qui contribue avec les hormones à moduler la contraction et la sécrétion exocrine. Ces différents tissus élémentaires sont reliés par du tissu conjonctif.

■ Niveau des systèmes et appareils : un système est fait d'un ensemble d'organes qui coopèrent

À un niveau d'organisation supérieur, les organes forment les systèmes ou appareils de l'organisme, dont chacun est fait d'un ensemble d'organes dont les fonctions sont apparentées et qui accomplissent en commun une activité essentielle de l'organisme. Par exemple, le système digestif comprend la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, les glandes salivaires, le pancréas, le foie et les voies biliaires. Ces organes digestifs coopèrent pour réduire les aliments ingérés en petites molécules de nutriments qui peuvent être absorbés vers le sang et distribués à toutes les cellules de l'organisme.

Il y a 11 systèmes dans l'organisme humain : les systèmes ou appareils circulatoire, digestif, respiratoire, urinaire, squelettique, musculaire, tégumentaire, immunitaire, nerveux, endocrin et reproducteur (● Figure 1-3) qui sont étudiés dans les chapitres 4 à 18.



Système tégumentaire
peau, poils, ongles

Système immunitaire
ganglions lymphatiques, thymus, moelle osseuse, amygdales, végétations adénoïdes, rate, appendice et, non représentés, globules blancs du sang et tissu lymphoïde du tube digestif

Système nerveux
encéphale, moelle épinière, nerfs périphériques et, non représentés, organes des sens spéciaux

Système endocrine
tous tissus sécréteurs d'hormone comprenant l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales, le pancréas endocrine, les gonades, les reins, l'épiphyse et, non représentés, les parathyroïdes, l'intestin, le cœur et la peau

Appareil reproducteur
Masculin : testicule, pénis, prostate, vésicules séminales, glandes bulbo-urétrales et canaux associés
Féminin : ovaires, oviductes, utérus, vagin, seins

Insuffisance hépatique, paralysie par lésion de la moelle épinière, diabète, lésion étendue du muscle cardiaque, rhumatismes inflammatoires, brûlures étendues, ablation chirurgicale du sein pour cancer, écrasement accidentel d'un bras. Certes le corps est remarquable et, normalement, nous rend bien service, mais il arrive qu'une de ses parties soit défectueuse, irréparable ou manquante comme dans les exemples précédents. Outre que ceci réduit la qualité de vie du sujet atteint, le traitement des sujets souffrant de défaillance, lésion irréparable ou perte d'un organe entraîne environ la moitié des dépenses de santé dans les pays riches. L'idéal en cas de dommage irréparable serait le remplacement de l'organe en cause afin de rétablir la fonction et, éventuellement, l'aspect normal. Heureusement, cette éventualité est en train de quitter le domaine de la science-fiction pour entrer dans celui du progrès scientifique.

Promesses des cellules souches pour la médecine

L'isolement récent de cellules souches offre des promesses fascinantes pour la réparation ou le remplacement de tissus ou d'organes malades, lésés ou défaillants. L'éventualité d'amélioration de situations associées à l'insuffisance d'un organe ou d'un tissu par deux types de cellules souches — les cellules souches embryonnaires et les cellules souches tissulaires adultes — est l'objet de recherches actives.

Les **cellules souches embryonnaires** sont les « cellules mères » fruit des divisions cellulaires de l'œuf fécondé. Elles sont à l'origine de toutes les cellules matures, différenciées de l'organisme tout en se renouvelant elles-mêmes. Elles sont totipotentes car elles sont capables de donner naissance à toutes les variétés de cellules de l'organisme à condition de recevoir les signaux appropriés. Au fur et à mesure du développement, les cellules embryonnaires guidées par des signaux chimiques contrôlés génétiquement prennent en se divisant des chemins différents.

Plus précisément, les cellules souches embryonnaires donnent naissance à de multiples **cellules souches tissulaires spécifiques** dont chaque variété est affectée à la produc-

tion des cellules spécialisées et très différenciées qui sont constitutives d'un tissu particulier. Par exemple, le sort définitif des cellules souches du tissu musculaire est de devenir des cellules musculaires spécialisées. Certaines cellules souches spécifiques d'un tissu persistent dans le tissu adulte et donnent continuellement naissance à de nouvelles cellules spécialisées spécifiques d'un tissu ou d'un organe. Par exemple, des cellules souches partiellement différenciées de la moelle osseuse sont à l'origine des différentes lignées de cellules sanguines. Des cellules souches spécifiques ont même été trouvées dans le cerveau et les muscles adultes. Alors même que les cellules musculaires et cérébrales adultes ont perdu la capacité de se reproduire, des chercheurs ont démontré récemment qu'il peut y avoir, quoique de façon limitée, production de nouvelles cellules musculaires ou cérébrales à partir de ces cellules souches. Toutefois, ce processus est insuffisant pour compenser la perte importante de tissu musculaire ou nerveux causée, respectivement par un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des recherches sont en cours en vue de stimuler l'activité des cellules souches spécifiques d'un individu pour qu'elles compensent la perte ou la lésion du tissu correspondant, ce qui n'est pas encore possible.

Plus d'espoir est placé dans l'élevage de cellules souches *in vitro* en vue de leur éventuelle transplantation dans l'organisme. C'est en 1998 que des chercheurs réussirent à isoler des cellules souches embryonnaires et à les maintenir indéfiniment en culture à l'état indifférencié. Grâce à la culture cellulaire, des cellules provenant d'un organisme vivant prospèrent et se reproduisent *in vitro* quand on leur fournit les nutriments et les fertilisants nécessaires. De nombreux investigateurs espèrent que les progrès de la recherche sur les cellules souches embryonnaires en culture seront à l'origine de percées dans le traitement d'un grand nombre d'affections.

Les promesses pour la médecine des cellules souches embryonnaires tiennent au fait qu'elles peuvent servir de matériau polyvalent capable d'être enrôlé pour la production de n'importe quel type de cellule nécessaire à la réparation de la partie défectueuse de l'orga-

nisme. Des expériences préliminaires ont démontré que ces cellules ont la capacité de se différencier en cellules spécialisées quand elles sont soumises à l'action des signaux chimiques appropriés. Il est possible que l'avancement des recherches sur les cellules souches ait des conséquences très importantes susceptibles de révolutionner la pratique médicale du vingt-et-unième siècle. Au fur et à mesure que les chercheurs apprendront à préparer le cocktail de signaux chimiques capables de diriger les cellules souches vers la production du type cellulaire désiré, ils acquerront éventuellement la capacité de remplacer des tissus lésés ou détruits par des cellules saines. Les chercheurs envisagent même la possibilité de produire du tissu sur mesure et même des organes entiers sur commande comme le foie, le cœur ou le rein.

Promesses de l'ingénierie tissulaire en médecine

L'ingénierie tissulaire, une autre nouvelle frontière de la recherche clinique, est centrée sur la production au laboratoire de tissu néoformé et même d'organes complexes susceptibles d'être implantés en vue du remplacement de tissus ou organes irréparables. L'entrée dans l'ère de l'ingénierie tissulaire est liée aux progrès de la biologie cellulaire, de la chimie des plastiques et des logiciels d'imagerie. Grâce à de tels logiciels il est possible de réaliser des moules ou des treillis tridimensionnels en plastique pur et soluble qui reproduisent la structure d'un organe ou d'un tissu particuliers. Le gabarit en plastique est ensuiteensemencé avec les cellules appropriées qui sont poussées à se multiplier pour former par leur assemblage le tissu voulu par des nutriments et des signaux chimiques adéquats. Après dissolution du plastique biodégradable, il reste seulement le tissu néoformé, prêt à l'implantation chez un malade en tant que remplacement vivant définitif.

Quelle est la source des cellules avec lesquelles estensemencé le gabarit plastique ? Le système immunitaire est programmé pour attaquer les cellules étrangères comme des bactéries. Il attaque aussi les cellules étrangères transplantées provenant d'un autre individu. Cette attaque cause le rejet des cellules, tissus ou organes transplantés sauf si le rece-

de l'organisme : les systèmes et appareils ensemble pour former l'organisme

complet

Chaque système dépend du fonctionnement correct des autres systèmes pour pouvoir assumer ses propres responsabilités. Un organisme multicellulaire entier — un individu particulier vivant — est fait de l'ensemble des systèmes et appareils qui sont reliés entre eux structurellement et fonctionnellement et constituent ainsi une entité séparée de son environnement extérieur ; c'est un

ensemble de cellules vivantes organisées en systèmes contribuant à la vie.

À l'heure actuelle, de nombreux chercheurs étudient des moyens de réparer ou de remplacer des tissus ou des organes qui ne sont plus en mesure de remplir leurs rôles vitaux en raison de maladie, de traumatisme ou du vieillissement (voir l'encadré ► En plus de l'essentiel. Il y a dans chaque chapitre de tels encadrés dans lesquels sont exposés de façon approfondie des sujets connexes de grand intérêt tels que les effets de l'environnement, le vieillissement, des questions éthiques, la physiologie de l'exer-

veur reçoit un traitement immunosuppresseur (traitement qui s'oppose à l'attaque du transplant par le système immunitaire du receveur). Un effet secondaire malencontreux du traitement immunosuppresseur est la diminution de la défense immunitaire contre des bactéries ou des virus pathogènes. Afin de prévenir le rejet et de supprimer le recours au traitement immunosuppresseur, le gabarit plastique utilisé en ingénierie tissulaire devrait êtreensemencé avec des cellules appropriées recueillies chez le futur receveur. Cependant, à cause même du besoin de pièce de rechange, les cellules voulues n'existent plus chez lui. C'est ce qui rend tellement excitant l'isolement récent de cellules souches embryonnaires.

Grâce à l'ingénierie génétique, ces cellules pourraient être transformées en « semences » cellulaires universelles acceptées par le système immunitaire de tous les receveurs ; c'est-à-dire qu'elles seraient programmées génétiquement pour ne pas être rejetées. Les chercheurs en ingénierie génétique ont donc en perspective la création de pièces de rechange universelles qui pourraient être transplantées chez n'importe quel patient qui en aurait besoin sans risque de rejet ou nécessité de traitement immunosuppresseur. Voici quelques résultats préliminaires de l'ingénierie tissulaire et quelques prévisions.

- Des lambeaux de peau obtenus par ingénierie ont déjà été utilisés chez de grands brûlés et des cartilages de remplacement sont également disponibles.
- Des progrès importants ont été faits dans la fabrication d'os, de dents et de vessie artificiels.
- L'application de gabarits en plastique et de l'ingénierie tissulaire à la régénération nerveuse est en cours d'investigation chez l'animal.
- Des progrès ont été faits dans la production de deux organes aussi compliqués que le foie et le pancréas.
- À terme, on espère arriver à produire au laboratoire des structures complexes telles que le bras ou la main en vue de leur implantation.

On peut penser que l'ingénierie tissulaire apportera la meilleure solution au remplace-

ment de parties lésées de l'organisme par un modèle réaliste produit en laboratoire de la « structure naturelle ».

Considérations éthiques et problèmes politiques

Malgré les espoirs mis en elle, la recherche sur les cellules souches soulève des controverses éthiques en raison de l'origine des cellules souches. Les cellules souches embryonnaires ont été isolées à partir d'embryons provenant de l'interruption volontaire de grossesse ou d'embryons surnuméraires conservés dans un centre de fécondation artificielle. Les opposants à l'utilisation des cellules souches embryonnaires le sont pour des raisons morales et éthiques car les embryons sont détruits lors du recueil des cellules. Les partisans argumentent que ces embryons auraient été détruits de toute façon — une décision déjà prise par les parents des embryons — et que ces cellules ont un fort potentiel pour alléger des souffrances humaines. C'est ainsi que la science des cellules embryonnaires s'est retrouvée liée de façon inextricable à des considérations politiques les concernant.

Aux États-Unis, le gouvernement fédéral a interdit le financement public de la recherche sur des embryons humains de sorte que les chercheurs qui ont isolé des cellules souches embryonnaires l'ont fait grâce à des fonds privés. Aussi bien les hommes politiques, que les scientifiques et les spécialistes en bioéthique, sont placés devant un dilemme entre des considérations éthiques et le potentiel promoteur de l'application clinique de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Cette recherche irait beaucoup plus vite si des fonds publics lui étaient attribués. Plusieurs pays ont pris la décision de soutenir des recherches utilisant des lignées déjà établies de cellules souches embryonnaires humaines — au besoin en les important — mais non pas les programmes visant à obtenir de nouvelles lignées. Cette attitude est fondée sur le fait que la recherche sur des lignées établies n'entraîne pas la destruction de nouveaux embryons. (Des chercheurs ont introduit une dimension nouvelle au problème en démontrant qu'il est possible d'obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires par prélèvement d'une cellule

à un stade très précoce sans destruction de l'embryon qui continue son développement normal.)

L'alternative à l'utilisation de cellules embryonnaires totipotentes est celle des cellules souches spécifiques recueillies à partir de tissus adultes. Encore récemment, il était admis que ces cellules souches adultes pouvaient seulement donner naissance aux cellules spécialisées d'un tissu donné. Ces cellules souches adultes partiellement différenciées n'ont pas toute la potentialité de développement des cellules souches embryonnaires. Toutefois, des chercheurs ont démontré qu'il est possible de les faire se différencier en une plus grande variété de cellules que ce que l'on pensait. Par exemple, à condition de les placer dans l'environnement approprié, des cellules souches adultes du cerveau ont donné naissance à des cellules sanguines, à des cellules souches de la moelle osseuse, à des cellules hépatiques et nerveuses, à des cellules souches du tissu adipeux, à des cellules d'os, de cartilage et de muscle. Il est donc possible que les chercheurs puissent exploiter les potentialités plus limitées mais cependant plurielles de développement des cellules souches de l'adulte. Dans l'état actuel des connaissances, les cellules embryonnaires offrent plus de possibilités d'applications thérapeutiques mais les cellules adultes sont plus accessibles qu'elles et leur utilisation n'est pas l'objet de controverses. Il est éventuellement possible de recueillir les cellules souches d'un sujet et de les manipuler de façon à pouvoir les utiliser pour le traiter en évitant aussi le risque de rejet. Des chercheurs rêvent de réaliser ceci à partir de cellules souches du tissu adipeux et de les transformer en cellules de remplacement articulaire par exemple.

Quelle que soit l'origine des cellules souches, la recherche sur celles-ci sera sans doute à l'origine d'une révolution en médecine. Il suffit de penser aux milliers ou centaines de milliers de cas de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson pour se reprendre à rêver. On estime qu'aux États-Unis seulement trois mille personnes meurent chaque jour d'une maladie éventuellement curable dans l'avenir par des produits issus de la recherche sur les cellules souches.

cice, de nouvelles découvertes sur des maladies, des considérations historiques, etc.).

C'est maintenant le moment de se focaliser sur la façon dont les différents systèmes (appareils) coopèrent pour le maintien des conditions régnant dans l'organisme qui sont nécessaires à la vie.

LE CONCEPT D'HOMÉOSTASIE

Chaque cellule étant douée des propriétés essentielles lui permettant de survivre, comment se fait-il que la survie de l'orga-

nisme dépende de l'accomplissement de tâches spécialisées réalisées par des systèmes organisés ? Les cellules d'un organisme multicellulaire contribuent à la survie de l'organisme entier et ne peuvent vivre et fonctionner sans la contribution d'autres cellules de cet organisme parce que la plupart d'entre elles ne sont pas en rapport directement avec l'environnement extérieur. Un organisme unicellulaire, par exemple une amibe, peut se procurer directement les nutriments et l'O₂ dans son environnement immédiat et y rejeter ses déchets. Une cellule quelconque d'un organisme multicellulaire, par exemple une cellule musculaire,

n'est pas en mesure de faire de tels échanges avec l'environnement extérieur dont elle est séparée. Comment une cellule musculaire peut-elle faire avec l'environnement extérieur avec lequel elle n'a pas de contact les échanges indispensables qui sont vitaux pour elle ? La réponse est l'existence d'un environnement interne aqueux avec lequel les cellules sont directement en contact

■ Les cellules de l'organisme sont au contact d'un milieu intérieur maintenu stable

Le liquide contenu dans l'ensemble des cellules est le **liquide intracellulaire (LIC)** et le liquide qui est à l'extérieur des cellules est le **liquide extracellulaire (LEC)** (intra signifie au dedans et extra signifie au dehors). Le liquide extracellulaire est l'environnement interne à l'organisme dans lequel vivent les cellules. Il faut bien comprendre que cet environnement interne est extérieur aux cellules mais à l'intérieur de l'organisme. À l'opposé, le liquide intracellulaire est à l'intérieur des cellules et l'environnement extérieur est hors de l'organisme. Nous vivons dans l'environnement extérieur et nos cellules vivent dans le milieu intérieur de l'organisme.

Le liquide extracellulaire (environnement interne) est fait de deux constituants : le **plasma**, la phase liquide du sang, et le **liquide interstitiel** dans lequel baignent les cellules (● Figure 1-4).

Quelque éloignée que soit une cellule de l'environnement extérieur elle peut faire des échanges vitaux avec l'environnement intérieur. Des systèmes (appareils) particuliers de l'orga-

nisme transportent des matériaux entre l'environnement extérieur et l'environnement intérieur de sorte que la composition de celui-ci soit compatible avec la vie et le fonctionnement des cellules. Par exemple, le tube digestif transporte de l'environnement vers le sang les nutriments nécessaires à toutes les cellules. De même le système respiratoire transporte l'O₂ de l'environnement vers le sang. Le système circulatoire distribue les nutriments et l'O₂ dans tout l'organisme. Des échanges de matière ont lieu entre le plasma et le liquide interstitiel à travers la paroi poreuse des plus petits vaisseaux sanguins, les capillaires. Il s'ensuit que les nutriments et l'O₂ prélevés dans l'environnement aboutissent dans le liquide interstitiel qui baigne les cellules. Celles-ci à leur tour prélèvent ces substances vitales dans le liquide interstitiel. De même les déchets produits par les cellules sont évacués vers le liquide interstitiel et transportés vers les organes spécialisés dans leur élimination vers l'environnement extérieur. Les poumons éliminent le CO₂ et les reins éliminent dans les urines les autres déchets.

Au total une cellule de l'organisme prélève ce dont elle a besoin et élimine ses déchets dans un environnement aqueux comme le fait une amibe. La différence fondamentale est que chacune des cellules contribue à la stabilité du milieu intérieur de sorte que sa composition soit continuellement favorable à leur survie. À l'opposé une amibe n'a pas le moyen de contrôler son environnement.

■ Les systèmes (appareils) de l'organisme maintiennent l'homéostasie, un état stable dynamique du milieu intérieur

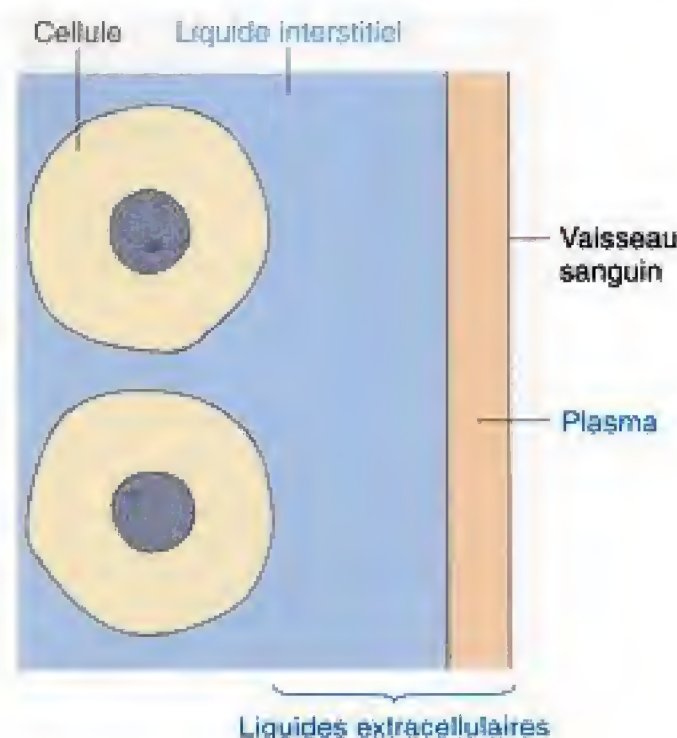
La composition du liquide extracellulaire qui baigne les cellules doit être compatible avec la survie de celles-ci ; par conséquent, la composition chimique et les propriétés physiques du milieu intérieur ne peuvent varier que dans des limites étroites. Au fur et à mesure que les cellules prélèvent des nutriments et de l'O₂ dans leur environnement immédiat, celui-ci doit être constamment réapprovisionné en ces matériaux essentiels. De même il faut que les déchets soient continuellement éliminés de façon qu'ils n'atteignent pas une concentration toxique. D'autres éléments du milieu intérieur importants pour la survie doivent aussi rester relativement constants. Le maintien d'un milieu intérieur stable est appelé l'**homéostasie** (de *homōios*, semblable et *stasis*, rester).

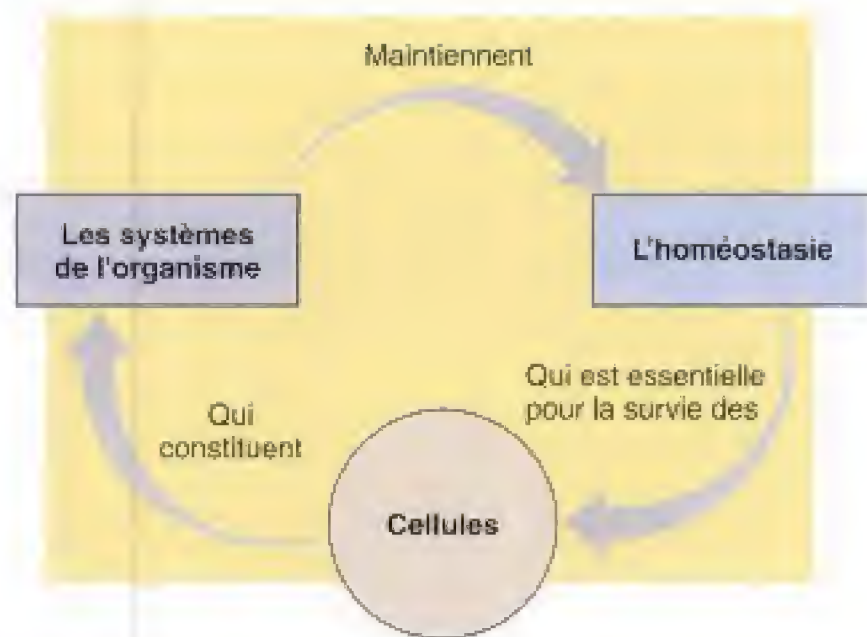
Les fonctions de chacun des systèmes de l'organisme contribuent à l'homéostasie maintenant ainsi le milieu intérieur dans un état voulu pour que chaque cellule survive et fonctionne. Ceci est le concept fondamental de la physiologie et le fil conducteur de ce livre : *l'homéostasie est essentielle à la survie de chacune des cellules, et chacune de celles-ci contribue, en tant que partie d'un système et par son activité propre, à la stabilité du milieu intérieur commun à elles toutes* (● Figure 1-5).

Que le milieu intérieur doive être relativement stable ne veut pas dire que sa composition, sa température, et d'autres propriétés, sont absolument constantes. Des facteurs externes et internes menacent en permanence l'homéostasie. Quand, par suite d'un événement quelconque, le milieu intérieur s'écarte des conditions optimales, des rétroactions appropriées se produisent pour rétablir celles-ci. Par exemple, la chute de la température du corps par un jour froid (un facteur externe) tend à faire baisser la température du corps. En réponse, le centre de contrôle de la

● FIGURE 1-4

Constituants du liquide extracellulaire (milieu intérieur)





● FIGURE 1-5

Interdépendance des cellules, des systèmes de l'organisme et de l'homéostasie. Les relations représentées sont à la base de la physiologie moderne : l'homéostasie est essentielle à la survie des cellules et les cellules constituent les systèmes de l'organisme.

température situé dans le cerveau déclenche des mécanismes compensateurs tels que le frisson afin de faire remonter la température vers sa valeur normale. À l'opposé, la production accrue de chaleur par les muscles au travail au cours de l'exercice musculaire (un facteur interne) tend à faire monter la température du corps. En réponse, le centre de contrôle de la température déclenche la sudation et d'autres mesures correctrices afin de ramener la température vers sa valeur normale.

Il ne faut donc pas considérer l'homéostasie comme un état immuable, mais comme un état stable dynamique dont les variations sont minimisées par des réponses correctrices. Le terme dynamique signifie que chaque grandeur réglée est l'objet de variations continues et celui d'état stable que celles-ci ne s'écartent pas beaucoup de leur valeur optimale. Chaque grandeur dans le milieu intérieur est maintenue dans la faible étendue des variations compatibles avec la vie par des mécanismes de régulation précis.

GRANDEURS RÉGLÉES PAR L'HOMÉOSTASIE

Les nombreuses grandeurs du milieu intérieur qui sont stabilisées par l'homéostasie comprennent les suivantes (● Figure 1-6) :

1. *Concentration de molécules de nutriments.* Les cellules ont constamment besoin de l'apport de nutriments qui servent de substrats (combustibles) pour la production d'énergie. Celle-ci, à son tour, est indispensable aux activités vitales et spécialisées des cellules.
2. *Concentration en O_2 et CO_2 .* Les cellules ont besoin d' O_2 pour produire de l'énergie par une série de réactions chimiques.

La production de CO_2 par ces réactions doit être contrebalancée par l'élimination du CO_2 par les poumons de sorte que la formation excessive d'acide à partir du CO_2 n'entraîne pas l'acidification du milieu intérieur.

3. *Concentration de déchets.* Diverses réactions chimiques sont à l'origine de produits résiduels qui peuvent être toxiques pour l'organisme en cas d'accumulation dans celui-ci.

4. *pH.* Des variations du pH (une façon d'exprimer la concentration d'acide) perturbent le fonctionnement des cellules nerveuses et désorganisent l'activité des enzymes dans les cellules.

5. *Concentration de l'eau, du sel et d'autres électrolytes.* Comme la concentration respective de l'eau et du sel ($NaCl$) dans les liquides extracellulaires (milieu intérieur) influence l'entrée de l'eau dans les cellules et sa sortie de celles-ci, ces concentrations doivent être contrôlées avec précision de façon que le volume des cellules ne varie pas. D'autres électrolytes ont aussi une importance vitale. Par exemple, la contraction rythmique du cœur dépend de la relative stabilité de la concentration du K^+ dans le liquide extracellulaire.

6. *Volume et pression du sang.* Le volume et la pression du compartiment circulant (le sang) des liquides extracellulaires doivent permettre la distribution à tout l'organisme du sang qui est un élément essentiel de la liaison entre l'environnement extérieur et les cellules.

7. *Température.* Les cellules de l'organisme fonctionnent dans une étroite étendue de variation de la température. Elles fonctionnent au ralenti en cas de refroidissement et, ce qui est pire, leurs protéines structurales et enzymatiques sont altérées en cas de réchauffement excessif.

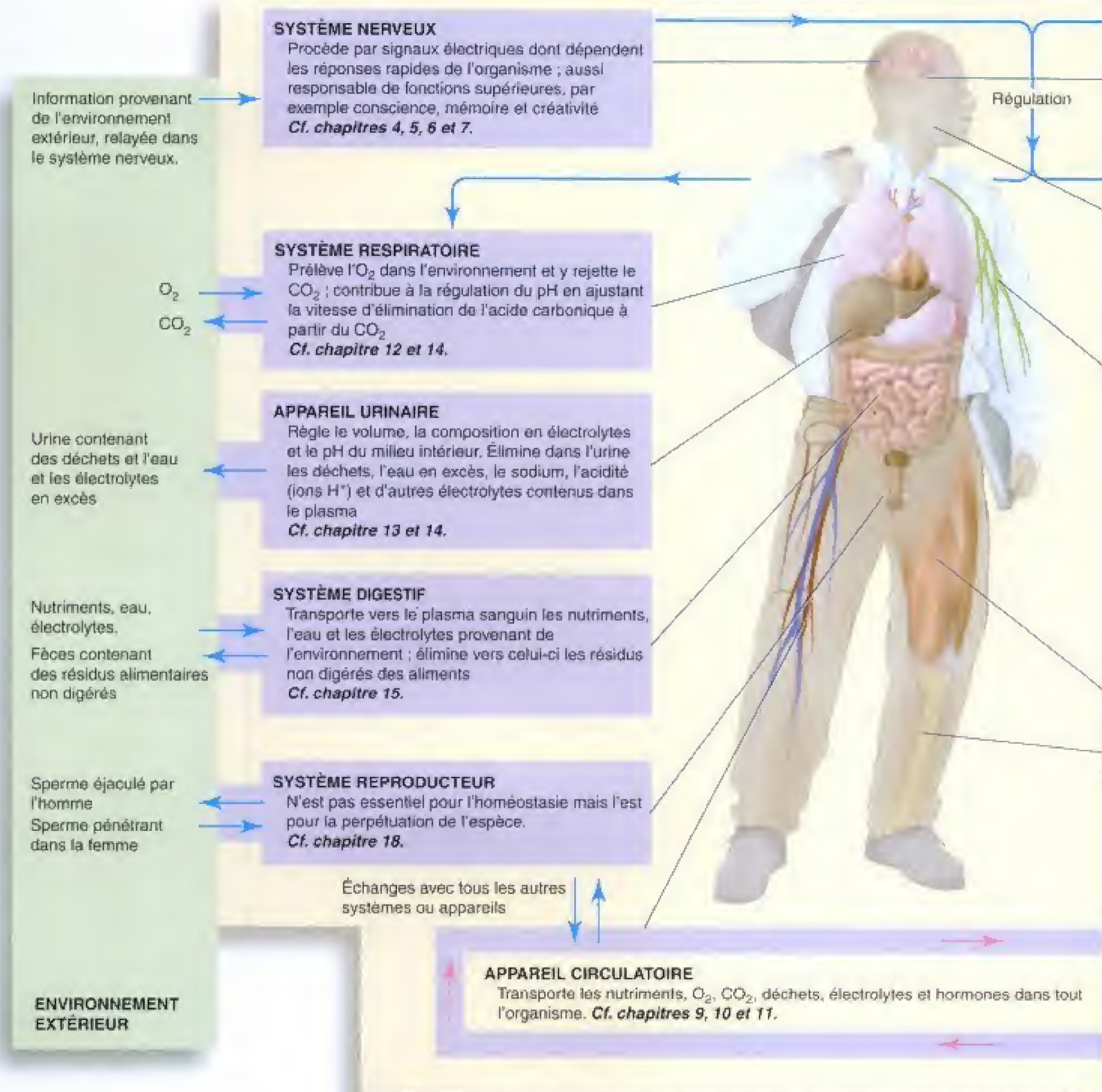
CONTRIBUTION DES SYSTÈMES DE L'ORGANISME À L'HOMÉOSTASIE

Il y a onze systèmes ou appareils principaux dans l'organisme (● Figure 1-6) ; leurs principaux rôles dans l'homéostasie sont énumérés ci-dessous :

1. *L'appareil circulatoire* est le système de transport de matière, comme les nutriments, l' O_2 , le CO_2 , les déchets, les électrolytes et les hormones entre les diverses parties de l'organisme. Il comporte le cœur, les vaisseaux et le sang. Le système lymphatique est une voie de drainage accessoire des tissus vers le sang.
2. *Le système digestif* scinde les aliments ingérés en petites molécules qui peuvent être absorbées vers le plasma qui les véhicule vers toutes les cellules. Il transfère aussi de l'eau et des électrolytes de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme. Il élimine les résidus non digérés des aliments par les fèces vers l'environnement.
3. *L'appareil respiratoire*, qui comporte les poumons et les voies aériennes, prélève de l' O_2 dans l'environnement et y rejette du CO_2 . En éliminant du CO_2 , qui est responsable de la formation d'acide carbonique, il contribue à la stabilité du pH du milieu intérieur.
4. *L'appareil urinaire*, qui comporte les reins et les voies urinaires, extrait du sang et élimine dans les urines de l'eau, du sel ($NaCl$), des ions H^+ et d'autres électrolytes ainsi que les déchets autres que le CO_2 . Son rôle est essentiel dans la régulation du volume et de la concentration des électrolytes et du pH du liquide extracellulaire.
5. *Le squelette* (os et articulations) supporte et protège les parties molles et les organes. C'est aussi un réservoir de calcium (Ca^{2+}), un électrolyte dont la concentration dans le plasma est très étroitement réglée. Sous l'action des muscles il permet le

SYSTÈMES

Faits de cellules organisées en fonction de leur spécialisation en vue de l'homéostasie
Cf. chapitre 1.



● FIGURE 1-6

Rôle des différents systèmes (appareils) de l'organisme dans l'homéostasie

SYSTÈME ENDOCRINE

Agit par l'intermédiaire d'hormones sécrétées dans le sang sur des processus durables plutôt que brefs, par exemple le métabolisme et l'équilibre de l'eau et des électrolytes.

Cf. chapitre 17.

SYSTÈME IMMUNITAIRE

Défend l'organisme contre les substances étrangères et les cellules cancéreuses ; fait le lit de la réparation des tissus

Cf. chapitre 11.

SYSTÈME TÉGUMENTAIRE

Forme une barrière protectrice entre l'environnement et le reste de l'organisme ; les glandes sudoripares et le débit sanguin cutané sont importants pour la régulation de la température

Cf. chapitres 11 et 16.

SYSTÈMES MUSCULAIRE ET SQUELETTIQUE

Supportent l'organisme et en protègent certaines parties, permettent le mouvement ; la production de chaleur par les muscles au travail a un rôle important dans la régulation de la température ; stocke le calcium dans l'os

Cf. chapitres 8, 16 et 17.

Échanges avec tous les autres systèmes ou appareils

Protège contre les « envahisseurs » étrangers

Empêche la fuite du liquide extracellulaire

Empêche la pénétration de matériel étranger

Permet l'action de l'organisme sur l'environnement

Les systèmes et appareils maintiennent l'homéostasie

HOMÉOSTASIE

Un état stable dynamique des constituants de la phase liquide du milieu intérieur qui baigne les cellules et avec laquelle celles-ci échangent de la matière.

Cf. chapitre 1.

Les grandeurs stabilisées par l'homéostasie sont :

- Concentration de molécules nutritives *Cf. chapitres 15, 16 et 17.*
- Concentration d'O₂ et de CO₂ *Cf. chapitre 12.*
- Concentration de déchets *Cf. chapitre 13.*
- pH *Cf. chapitre 14.*
- Concentration de l'eau (osmolalité), du sel et d'autres électrolytes *Cf. chapitres 13, 14 et 17.*
- Température *Cf. chapitre 10 et 14.*
- Volume et pression du sang *Cf. chapitres 16.*

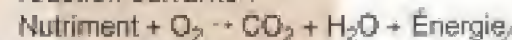
L'homéostasie est indispensable pour la survie des cellules

LES CELLULES

Dépendent de l'homéostasie pour leur propre survie et pour l'accomplissement de leurs fonctions spécialisées nécessaires à la survie de l'organisme dans son ensemble

Cf. chapitres 1, 2 et 3.

Ont besoin de l'apport continu de nutriments et d'O₂ et de l'élimination incessante de CO₂, générateur d'acidité, afin de produire l'énergie nécessaire à leur activité et à leur survie selon la réaction suivante :



Cf. chapitre 15.

Les systèmes et appareils de l'organisme sont constitués de cellules

mouvement. En outre, la moelle osseuse — le tissu mou contenu dans certains os — est à l'origine de toutes les cellules sanguines.

6. Les *muscles squelettiques* mobilisent les os auxquels ils sont attachés. Au point de vue de l'homéostasie, ils permettent à l'individu de se procurer sa nourriture et de s'éloigner du danger. De plus, par leur production de chaleur liée à la contraction, ils participent à la régulation de la température du corps. Comme ils sont placés sous contrôle volontaire, ils permettent à l'individu d'exécuter des myriades de mouvements de son choix. Ceux-ci, qui vont des mouvements très fins des travaux d'aiguille aux mouvements en force comme l'haltérophilie, n'ont pas de lien direct avec l'homéostasie.

7. Le *système tégumentaire* (peau et annexes) forme une barrière qui empêche la fuite hors de l'organisme du liquide extracellulaire et la pénétration de microorganismes étrangers. Il est aussi important pour la régulation de la température. La quantité de chaleur perdue par la surface du corps vers l'environnement peut être ajustée par la production de sueur et par les variations du débit sanguin cutané.

8. Le *système immunitaire* globules blancs du sang, tissu lymphoïde) défend l'organisme contre des envahisseurs étrangers et contre les cellules devenues cancéreuses. Il fait le lit de la réparation ou du remplacement de cellules lésées ou trop âgées.

9. Le *système nerveux* (cerveau, moelle épinière, nerfs) est l'un des systèmes de contrôle primordiaux dans l'organisme. Pour l'essentiel, il contrôle et coordonne les réponses rapides de l'organisme et a une importance toute particulière dans la détection de modifications de l'environnement et dans les réponses à celles-ci. De plus, il est responsable de fonctions supérieures, qui n'ont pas de rôle homéostatique direct, telles que la conscience, la mémoire et la créativité.

10. Le *système endocrine* est l'autre système de contrôle primordial. A la différence du système nerveux, les glandes endocrines, sécrétrices d'hormones, tiennent en général sous leur dépendance des fonctions inscrites dans la durée, par exemple la croissance. Ce système est particulièrement important pour contrôler la concentration de nutriments et, grâce à son action sur les reins, le volume et la composition du milieu intérieur.

11. L'*appareil reproducteur* n'est pas essentiel pour l'homéostasie et, donc, pour la survie de l'individu. Mais il est primordial pour la perpétuation de l'espèce.

Lors de l'étude détaillée de chacun de ces systèmes et appareils, il faut avoir à l'esprit que leurs fonctions spécialisées sont coordonnées dans l'organisme entier. Il est facile d'oublier que toutes les fonctions de toutes les parties de l'organisme sont imbriquées et interdépendantes. C'est pour cela que l'on trouve, au début de chaque chapitre, une figure et un exposé dont l'objet est d'attirer l'attention sur l'intégration du système ou appareil considéré dans l'ensemble de l'organisme. C'est aussi pour cela qu'il y a à la fin de chaque chapitre un rappel succinct de la participation dudit système ou appareil à l'homéostasie. Pour vous aider à garder ceci présent à l'esprit, la ● Figure 1-6 est reproduite sur la couverture intérieure du livre.

Il faut aussi garder à l'esprit un point important en lisant ce livre. Les possibilités fonctionnelles de l'organisme entier sont plus que l'addition des propriétés spécialisées de ses constituants. Par leur spécialisation, leur coordination et leur interdépendance, les cellules sont combinées pour former un organisme

vivant unique dont les possibilités sont plus diverses et complexes que celles de chacune des cellules qui le constituent. Chez l'être humain, ces potentialités dépassent de très loin la simple survie. À l'évidence, une cellule ou un ensemble aléatoire de cellules est incapable de créer un chef-d'œuvre artistique ou de concevoir un vaisseau spatial, mais ceci est rendu possible par la coopération de l'ensemble des cellules d'un individu.

Vous avez réalisé ce qu'est l'homéostasie et comment les différents systèmes de l'organisme contribuent à son maintien. Il faut maintenant envisager les mécanismes régulateurs par lesquels l'organisme réagit aux modifications de son environnement.

SYSTÈMES DE CONTRÔLE HOMÉOSTATIQUE

Un système de contrôle homéostatique est fait d'un réseau de constituants reliés fonctionnellement qui coopèrent pour maintenir une certaine grandeur de l'environnement interne relativement inchangée autour de sa valeur optimale. Pour maintenir l'homéostasie, l'organisme doit pouvoir : (1) détecter les changements de grandeurs dont l'étendue de variation est limitée, (2) confronter cette information à d'autres informations pertinentes et (3) ajuster de façon appropriée l'activité des différentes parties de l'organisme concernées pour ramener cette grandeur à sa valeur normale. Intéressons-nous maintenant aux types de systèmes de contrôle dans l'organisme.

■ L'action des systèmes de contrôle homéostatique est locale ou intéresse tout l'organisme

Les systèmes de contrôle en jeu dans l'homéostasie appartiennent à deux catégories : les contrôles intrinsèques et extrinsèques. Les **contrôles intrinsèques** (de *intrinsecus*, en dedans) locaux sont des constituants mêmes de l'organe. Par exemple, dans un muscle au travail, qui consomme de l'O₂, la concentration d'O₂ baisse. Ce facteur chimique, ainsi que d'autres, cause directement par son action locale le relâchement du muscle lisse de la paroi des vaisseaux irriguant le muscle, ce qui permet l'augmentation du débit de sang dans celui-ci et l'apport de plus d'O₂. Ce phénomène local tend à rétablir la concentration en O₂ du liquide interstitiel entourant les cellules musculaires (NdT : certes ce rétrocontrôle existe mais il n'empêche pas, en réalité, la baisse considérable de l'O₂ et l'augmentation considérable de l'acidité dans un muscle lors du travail intense).

La plupart des grandeurs contrôlées du milieu intérieur le sont par des **mécanismes extrinsèques** (de *extrinsecus*, au dehors), extérieurs à un organe dont ils peuvent modifier le fonctionnement. Les contrôles extrinsèques sont le fait des deux systèmes primordiaux de contrôle dans l'organisme : le système nerveux et le système endocrine. Ils permettent la coordination de l'activité de divers organes en vue d'un objectif commun ; à l'opposé, les contrôles intrinsèques concernent uniquement l'organe dans lequel ils ont lieu. Ces mécanismes coordonnés, globaux, sont fondamentaux pour le maintien de l'état stable dynamique du milieu intérieur. Par exemple, pour s'opposer à la chute excessive de la pression artérielle, le système nerveux agit sur le cœur et les vaisseaux de façon à faire remonter celle-ci.

Pour stabiliser la grandeur physiologique réglée, le système de contrôle doit être capable d'en détecter la variation et de s'y

opposer. Le terme de **rétroaction** (*feedback*) désigne les réponses qui ont lieu après qu'un changement se soit produit ; le terme d'**anticipation** (*feedforward*) est employé pour les réponses qui se produisent dans l'attente d'un changement. Voyons ceci plus en détail.

■ L'homéostasie fait largement appel à la rétroaction négative

Les mécanismes homéostatiques de l'organisme fonctionnent surtout selon le principe du **rétrocontrôle négatif**. Il y a rétrocontrôle négatif quand la variation d'une grandeur contrôlée déclenche une réponse qui s'y oppose, faisant varier la grandeur en question en sens opposé au changement initial. C'est-à-dire que les ajustements s'opposent à l'écart de la grandeur par rapport à sa valeur normale.

Un exemple commun de rétrocontrôle négatif est celui de la régulation de la température d'un local. La température est une **grandeur contrôlée** c'est-à-dire une grandeur qui peut varier mais est maintenue dans une étroite étendue de variation par le système de contrôle. Dans cet exemple, le système de contrôle comporte la chaudière, un thermostat et les circuits électriques. La température du local est fonction de l'activité de la chaudière, source de chaleur qui peut être arrêtée ou mise en marche par un dispositif approprié qui doit « savoir » quelle est la température *réelle* du local, la « comparer » à la température *souhaitée* et ajuster la production de chaleur de sorte que la température réelle devienne égale à celle-ci. L'information sur la température réelle est fournie par un thermomètre qui surveille la température. Le thermomètre est un capteur qui surveille la grandeur contrôlée. Le capteur convertit l'information originelle en un « langage » que le système de contrôle est capable de « comprendre ». Ce message est la grandeur d'entrée du système contrôleur. La température souhaitée, la **consigne**, est fixée par le réglage du thermostat. Celui-ci a un rôle d'intégrateur ou de **centre de contrôle** ; il compare la température réelle à la consigne et commande l'effecteur, ici la chaudière, dont la réponse tend à réduire l'écart entre la température réelle et la consigne. La chaudière est l'effecteur, le composant que commande le système contrôleur pour obtenir l'effet désiré. L'organisation schématique d'un système de contrôle est illustrée par la ● Figure 1-7a. Il convient d'étudier attentivement cette figure et sa légende car les symboles et les conventions employés sont repris dans des figures comparables dans tout l'ouvrage.

Étudions une boucle typique de rétroaction négative. Par exemple, si par temps froid, la température du local tombe en-dessous de la consigne, le thermostat, par l'intermédiaire des circuits de connexion, active la chaudière qui produit de la chaleur pour faire remonter la température (● Figure 1-7b). Une fois que celle-ci a atteint la consigne, le thermomètre ne perçoit plus d'écart avec la température réelle. Le thermostat n'est plus activé et arrête la chaudière. C'est donc la chaleur fournie par la chaudière qui s'oppose à la chute initiale de la température. Si la production de chaleur continuait de façon incontrôlée, la température dépasserait la consigne. Ce dépassement n'a pas lieu car la température exerce un « rétrocontrôle » sur le système de sorte que le thermostat est inactivé. Ainsi, dans le cas de rétroaction négative, le système de contrôle détecte l'écart entre la grandeur contrôlée et la consigne, met en route les mécanismes

correcteurs puis s'inactive. Ceci évite que la grandeur contrôlée ne s'écarte trop en-dessus ou au-dessous de la consigne.

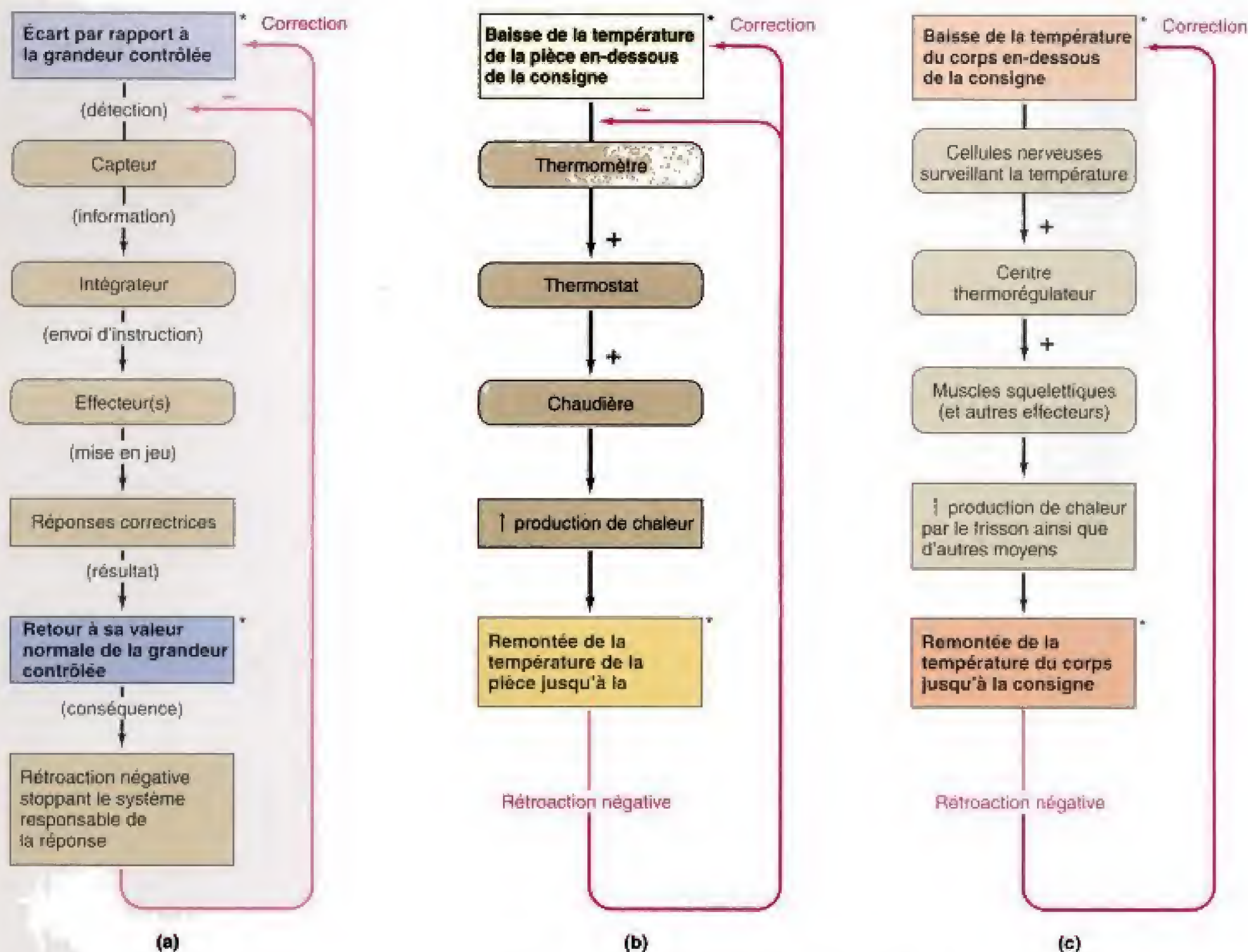
Qu'en est-il si la température du local dépasse la consigne par temps chaud ? Une chaudière n'est alors d'aucune utilité pour ramener la température de la pièce à la valeur de consigne. Par contre, le thermostat peut activer un conditionneur d'air qui rafraîchit le local, un effet opposé celui de la chaudière. Selon le rétrocontrôle négatif, le conditionneur d'air est arrêté quand la température a baissé jusqu'à la consigne de sorte que la pièce ne devienne trop froide. Si le système est tel qu'il est seulement en mesure de corriger la variation dans une seule direction de la grandeur contrôlée, celle-ci peut changer de façon incontrôlée dans l'autre sens. Par exemple, si l'équipement du local comporte seulement une chaudière pour s'opposer à la baisse de température, il n'y a pas de dispositif pour s'opposer au réchauffement du local par temps chaud. Par contre, la température du local peut demeurer approximativement constante en dépit de grands changements de la température extérieure grâce à deux mécanismes opposés, l'un qui réchauffe et l'autre qui refroidit le local.

Les systèmes de rétrocontrôle négatif de l'homéostasie fonctionnent de façon analogue dans l'organisme humain. Par exemple quand une cellule nerveuse sensible à la température détecte la baisse de la température en-dessous de la valeur convenable, elle envoie l'information au centre thermorégulateur qui déclenche le frisson parmi d'autres réponses pour produire de la chaleur et faire remonter la température à la valeur convenable (● Figure 1-7c). Une fois que la température a atteint sa valeur de consigne, les cellules (capteurs) la surveillant envoient cette information au centre qui commande l'interruption du frisson de sorte que la température ne monte pas de façon excessive. Inversement, quand les capteurs nerveux détectent la montée de la température au-dessus de sa valeur de consigne, des mécanismes de refroidissement tels que la sudation sont mis en action de façon à la faire baisser. Une fois la température revenue à sa valeur de consigne, ces mécanismes sont interrompus. De même que dans le cas de la température, des mécanismes opposés peuvent faire varier une grandeur contrôlée dans les deux sens selon ce qui est nécessaire à l'homéostasie.

■ Un rétrocontrôle positif amplifie le changement initial.

Alors que les signaux produits par un système de rétrocontrôle négatif s'opposent au changement de la grandeur contrôlée, ceux émis par un rétrocontrôle positif croissent continuellement de sorte que la grandeur contrôlée continue à varier dans la direction du changement initial. Au lieu de déclencher une réponse qui s'oppose au changement initial, un rétrocontrôle positif amplifie celui-ci dans la même direction. C'est ce qui se passerait si la production de chaleur par une chaudière stimulait cette production de sorte que la température du local ne cesserait d'augmenter.

Comme l'homéostasie a pour objet le maintien de conditions stables dans l'organisme le rétrocontrôle positif est plus rare dans l'organisme que le rétrocontrôle négatif. Cependant, il y a occasionnellement des rétrocontrôles positifs. C'est par exemple le cas au cours de l'accouchement. L'hormone ocytocine déclenche de fortes contractions de l'utérus. Quand les contractions poussent le bébé contre le col utérin, l'étirement résultant de celui-ci déclenche une série d'événements qui aboutissent à



● FIGURE 1-7

Rétroaction négative. (a) éléments d'un système de rétroaction négative (b) contrôle par rétroaction négative de la température d'une pièce (c) contrôle par rétroaction négative de la température du corps.

la production supplémentaire d'ocytocine qui renforce les contractions de l'utérus, ce qui cause la production de plus d'ocytocine. Ce rétrocontrôle positif est seulement interrompu par l'expulsion du nouveau-né. De même tout rétrocontrôle positif normal dans l'organisme comporte des mécanismes capables de l'interrompre.

■ Les mécanismes d'anticipation déclenchent la réponse dans l'attente d'un changement

Outre les rétrocontrôles responsables de réponses en *réaction* au changement d'une grandeur réglée, il y a moins fréquemment dans l'organisme des phénomènes *d'anticipation* qui causent une

réponse avant que ne change une grandeur réglée. Par exemple, quand les aliments sont encore dans le tube digestif, un mécanisme d'anticipation aboutit à la production d'une hormone qui favorise la captation et le stockage de nutriments par les cellules après leur absorption par le tube digestif. Cette réponse anticipée a pour effet de réduire l'augmentation de la concentration dans le sang des nutriments absorbés.

■ Les perturbations de l'homéostasie peuvent entraîner la maladie et la mort



Quand un ou plusieurs des systèmes de l'organisme ne fonctionnent pas correctement, malgré les dispositifs de contrôle, l'homéostasie est perturbée et toutes les cellules souffrent car elles ne bénéficient plus d'un environnement optimal. Il en résulte différents états physiopathologiques selon le type et l'intensité de la perturbation de l'homéostasie. La **physiopathologie** (altération de la physiologie) est l'étude des troubles qui surviennent dans l'organisme en cas de maladie. De graves perturbations de l'homéostasie peuvent être mortelles.



LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Dans ce chapitre l'on a montré que l'homéostasie est un état stable dynamique des constituants du liquide extracellulaire, l'environnement liquide des cellules avec lequel se produisent des échanges essentiels à leur survie et à leur fonctionnement normal. L'homéostasie est essentielle pour la survie des cellules et chacune d'entre elles contribue par sa spécialisation à l'homéostasie de l'organisme dont elle fait partie.

L'homéostasie est cruciale en physiologie et est le fil conducteur de ce livre. Nous avons décrit l'arrangement des cellules en systèmes ou appareils en fonction de leur spécialisation. Les sujets traités dans la suite de ce livre portent sur l'importance de l'homéostasie pour la survie et sur la façon dont les systèmes et appareils de l'organisme maintiennent constant l'environnement interne de celui-ci. Chaque chapitre se termine par cette touche finale afin d'aider le lecteur à comprendre en quoi le système ou appareil étudié contribue à l'homéostasie ainsi que les interactions et l'interdépendance qui existent entre les différents systèmes.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

Introduction à la physiologie (p. 1)

- La physiologie est l'étude des fonctions de l'organisme
- Les physiologistes expliquent le fonctionnement de l'organisme par des séquences de relations de cause à effet de réactions chimiques et de phénomènes physiques.
- La physiologie et l'anatomie sont étroitement liées car la fonction dépend de la structure de la partie de l'organisme qui l'exécute

Niveaux d'organisation de l'organisme (pp. 1-7)

- Le corps humain est un ensemble complexe d'atomes et de molécules
- Ces constituants inertes sont arrangés de façon précise pour former des cellules, qui sont les plus petits éléments capables d'accomplir les processus vitaux et sont les pierres de construction sur lesquelles reposent les structures et les fonctions de l'organisme (*figure 1-1*).
- Chaque cellule accomplit des fonctions essentielles à sa propre survie : (1) approvisionnement en O_2 et nutriments, (2) réactions chimiques utilisées pour la production d'énergie (3) élimination de ses déchets, (4) synthèse des protéines et d'autres constituants, (5) échanges de matière avec son environnement, (6) mouvements de matériaux à l'intérieur d'elle, (7) réponse à son environnement et (8) reproduction.
- Dans les organismes multicellulaires, chaque cellule accomplit en plus de ses fonctions de base des activités spécialisées
- Les cellules de structure similaire et spécialisées constituent les quatre tissus principaux de l'organisme : musculaire, nerveux, épithélial et conjonctif.
- Les glandes sont des dérivés du tissu conjonctif et sont spécialisées dans la sécrétion. Les glandes exocrines sécrètent par des canaux excréteurs vers l'extérieur de l'organisme ou vers des cavités communiquant avec l'extérieur ; les glandes endocrines sécrètent les hormones dans le sang (*Vue d'ensemble dans la figure 1-2*).

- Les organes sont composés de deux tissus ou plus travaillant en commun à l'accomplissement d'une ou de plusieurs fonctions. L'estomac en est un exemple.
- Les appareils ou systèmes sont des ensembles d'organes exerçant des rôles apparentés et accomplissent en commun des activités essentielles à la survie de l'organisme entier. N exemple en est l'appareil digestif (*figure 1-3*)
- L'ensemble des appareils et systèmes constitue l'organisme même.

Le concept d'homéostasie (pp. 7-12)

- Le liquide situé à l'intérieur des cellules est le liquide intracellulaire et celui situé à l'extérieur d'elles est le liquide extracellulaire.
- Comme la plupart des cellules ne sont pas en contact direct avec l'environnement extérieur, leur survie dépend du maintien de la relative stabilité du milieu liquide avec lequel elles effectuent les échanges vitaux pour elles.
- Le liquide extracellulaire constitue cet environnement interne et consiste en plasma et liquide interstitiel (*figure 1-4*).
- L'homéostasie est le maintien d'un état stable dynamique du milieu intérieur.
- Les grandeurs du milieu intérieur qui doivent être stabilisées par l'homéostasie sont : 1) la concentration en molécules de nutriments, 2) la concentration d' O_2 et de CO_2 , 3) la concentration de produits de déchet, 4) le pH, 5) la concentration de l'eau, du sel et d'autres électrolytes, 6) la température, 7) le volume et la pression sanguine (*figure 1-6*).
- Les fonctions des systèmes ou appareils de l'organisme sont orientées vers l'homéostasie. Ces fonctions dépendent en fin de compte des propriétés des cellules spécialisées constituant ces systèmes. Ainsi, l'homéostasie est essentielle pour la survie des cellules qui, à leur tour, contribuent à l'homéostasie (*figures 1-5 et 1-6*).

Systèmes de contrôle de l'homéostasie (pp 12-15)

- Un système homéostatique est un réseau de composants de l'organisme œuvrant ensemble pour maintenir une grandeur donnée interne à l'organisme relativement inchangée près de sa valeur optimale.
- Les dispositifs qui contrôlent les activités des différents systèmes responsables de l'homéostasie sont 1) des systèmes intrinsèques agissant localement pour entraîner les réponses compensatoires d'un organe à un changement, 2) des systèmes extrinsèques tels que la réponse d'un organe est déclenchée par des facteurs qui lui sont extérieurs, c'est-à-dire par le système nerveux ou endocrine.

- Les systèmes intrinsèque et extrinsèque fonctionnent en général par rétrocontrôle négatif : la variation d'une grandeur réglée déclenche une réponse qui fait varier la grandeur en sens inverse et tend donc à la stabiliser (*Vue d'ensemble dans la figure 1-7*).
- En cas de rétroaction positive, la variation d'une grandeur réglée entraîne des réponses qui vont dans le sens de la variation initiale amplifiant ainsi celle-ci.
- Les mécanismes d'anticipation sont des réponses compensatrices qui ont lieu dans l'attente d'un changement.

EXERCICES DE RÉVISION

Questions courtes (réponses p. A-38)

1. Parmi les activités suivantes laquelle *n'est pas* commune à toutes les cellules ?
 - a. s'approvisionner en O₂ et nutriments
 - b. produire de l'énergie grâce à des réactions chimiques
 - c. éliminer des déchets
 - d. contrôler dans une grande mesure ses échanges de matière avec son environnement
 - e. se reproduire.
2. Quel est l'ordre correct de la hiérarchie des niveaux d'organisation de l'organisme ?
 - a. substance chimique, cellules, organes, tissus, systèmes, organisme
 - b. substance chimique, cellules, tissus, organes, systèmes, organisme
 - c. cellules, tissus, substance chimique, organes, organisme, systèmes
 - d. cellules, substance chimique, organes, tissus, organisme, systèmes
 - e. substance chimique, cellules, tissus, systèmes, organes, organisme
3. Vrai ou faux. Le terme de tissu s'applique soit à l'un des quatre types de tissus primaires, soit à un ensemble de cellules et d'éléments extracellulaires formant un organe particulier.
4. Vrai ou faux. Les cellules d'un organisme multicellulaire sont tellement spécialisées qu'elles ont peu en commun avec les cellules d'organismes unicellulaires.
5. Vrai ou faux. La spécialisation d'une cellule résulte en général de la modification ou du développement d'une fonction cellulaire primordiale.
6. Les quatre tissus primaires sont _____, _____, _____ et _____.
7. _____ est la libération par une cellule, stimulée de façon appropriée, de produit(s) spécifique(s) synthétisé(s) pour l'essentiel par la cellule.
8. Les glandes _____ sécrètent vers l'extérieur de l'organisme par l'intermédiaire d'un canal excréteur tandis que les glandes _____ libèrent leur produit de sécrétion, appelé _____, dans le sang.
9. Un contrôle _____ est constitutif d'un organe sur lequel il exerce une action locale tandis qu'un contrôle _____ est un mécanisme régulateur déclenché de l'extérieur d'un organe dont il modifie le fonctionnement.

10. Faire correspondre le contenu des deux colonnes :

- | | |
|---|---|
| _____ 1. appareil circulatoire | (a) fournit de l'O ₂ et élimine du CO ₂ |
| _____ 2. système digestif | (b) soutient et protège les différentes parties du corps dont il permet le mouvement |
| _____ 3. appareil respiratoire | (c) contrôle des processus de longue durée grâce aux hormones qu'il sécrète |
| _____ 4. appareil urinaire | (d) est un système transporteur |
| _____ 5. système musculaire et squelettique | (e) élimine des déchets, de l'eau, du sel et des électrolytes |
| _____ 6. système tégumentaire | (f) perpétue l'espèce |
| _____ 7. système immunitaire | (g) approvisionne l'organisme en eau, électrolytes et nutriments |
| _____ 8. système nerveux | (f) défend l'organisme contre des substances étrangères et le cancer |
| _____ 9. système endocrinien | (i) responsable des réponses rapides de l'organisme par le biais de signaux électriques |
| _____ 10. appareil reproducteur | (j) sert de barrière protectrice contre l'environnement extérieur. |

Questions rédactionnelles

1. Définir la *physiologie*.
2. Quelles sont les fonctions de base des cellules ?
3. Opposer l'environnement extérieur et le milieu intérieur. De quoi est constitué le milieu (environnement) intérieur ?
4. Citer les compartiments liquidiens du milieu intérieur.
5. Définir l'*homéostasie*.
6. Décrire les relations entre les cellules, systèmes ou appareils de l'organisme et l'homéostasie.
7. Énumérer les grandeurs du milieu intérieur qui sont stabilisées par l'homéostasie.
8. Définir et décrire les composants d'un système de contrôle homéostatique.
9. Comparer les rétrocontrôles positif et négatif.

SUJETS DE RÉFLEXION

(Explications p. A-38)

1. Prenant en considération la nature d'un rétrocontrôle négatif et le rôle de l'appareil respiratoire, prédisiez l'effet de la diminution du CO_2 dans le milieu intérieur sur la fréquence et la profondeur de la respiration.
2. L' O_2 dans le sang serait-il a) normal, b) anormalement bas, ou c) augmenté chez un malade dont les échanges pulmonaires d' O_2 et de CO_2 entre le sang et l'environnement seraient altérés ? Chez un tel sujet le CO_2 du sang serait-il a) normal, b) abaissé, ou c) augmenté ? Comme le CO_2 réagit avec l'eau pour former l'acide carbonique (H_2CO_3), le sang a) aurait-il un pH normal, b) serait-il trop acide, ou c) ne serait pas assez acide (trop alcalin) ? (On fera l'hypothèse que d'autres mécanismes compensatoires ne sont pas entrés en jeu).
3. L'hormone insuline facilite l'entrée du glucose du sang dans la plupart des cellules de l'organisme. Sa sécrétion est soumise à un rétrocontrôle négatif entre la concentration de glucose du sang et les cellules du pancréas endocrine sécrétant l'insuline. Laquelle des propositions suivantes est-elle exacte ?
 - a. La baisse de la concentration de glucose dans le sang stimule la sécrétion d'insuline ce qui fait baisser encore plus ladite concentration.
 - b. L'augmentation de la concentration de glucose dans le sang stimule la sécrétion d'insuline ce qui fait baisser ladite concentration.
 - c. La baisse de la concentration de glucose dans le sang stimule la sécrétion d'insuline ce qui fait monter ladite concentration.
 - d. L'augmentation de la concentration de glucose dans le sang stimule la sécrétion d'insuline ce qui fait monter encore plus ladite concentration.
 - e. aucune des réponses précédentes n'est exacte
4. Sachant que la plupart des malades atteints de SIDA meurent d'infection grave ou de cancer, quel est le système de l'organisme attaqué par le VIH ?
5. La température du corps est stabilisée à une valeur de consigne par un mécanisme homéostatique. En vous fondant sur votre connaissance des rétrocontrôles négatifs et de l'homéostasie, essayez de prédire l'effet sur la température du corps de l'augmentation ou de la diminution du diamètre des vaisseaux cutanés au cours de l'exercice physique intense (conseils : la contraction musculaire produit de la chaleur. Le rétrécissement des vaisseaux réduit le débit de sang dans l'organe qu'ils irriguent, inversement leur dilatation augmente ce débit. Plus il y a de sang passant dans la peau, plus il y a perte de chaleur par la peau vers l'environnement).

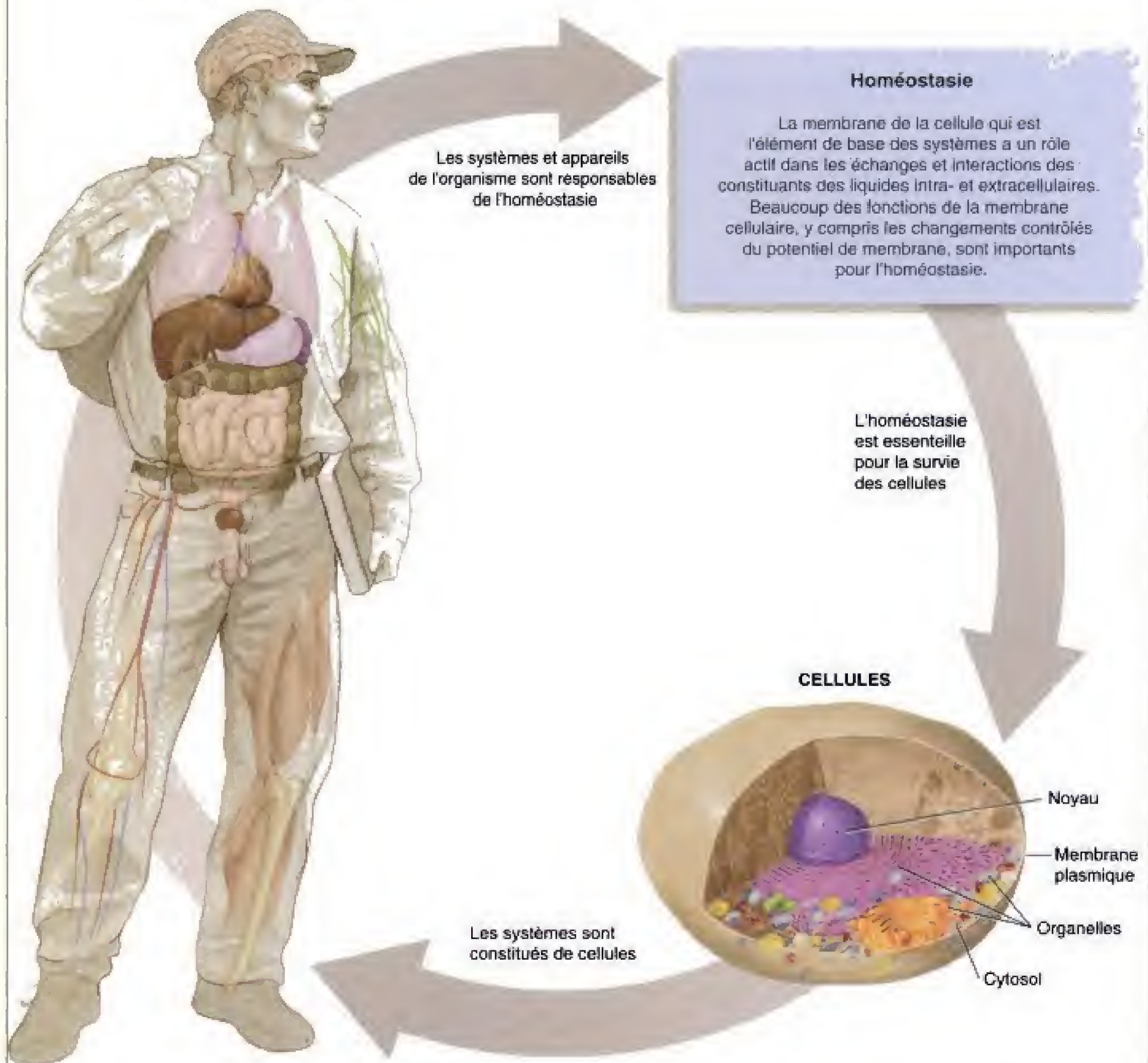
FAIT CLINIQUE

(Explication p. A-38)

Cas clinique. M^{lle} Florence L. est atteinte par l'épidémie de gastro-entérite et a beaucoup vomi depuis 24 heures. Non seulement elle n'a rien gardé des aliments et liquides ingérés mais elle a perdu le suc gastrique acide sécrété par l'estomac et normalement réabsorbé plus en aval par le tube digestif. En quoi cette perturbation menace-

t-elle la stabilisation par un mécanisme homéostatique du milieu intérieur ? En d'autres termes quelle est la grandeur soumise à un contrôle homéostatique qui sera modifiée par suite de ces vomissements profus ? Quel système entrera en action pour s'opposer à cette variation ?

Physiologie cellulaire



Les cellules sont les briques dont est fait l'organisme. De même que l'organisme, l'intérieur des cellules est très organisé. Une cellule est faite de trois parties essentielles : la **membrane plasmique** qui entoure la cellule ; le **noyau** dans lequel se trouve le matériel génétique ; et le **cytoplasme** qui contient des *organites* spécialisés dispersés dans un liquide gélatineux, le *cytosol*. Le cytosol est parcouru par un échafaudage protéique, le *cytosquelette* qui joue le rôle « de squelette et de muscle » de la cellule.

Grâce à l'activité coordonnée de chacun de ses constituants, chaque cellule peut accomplir certaines fonctions de base essentielles à sa propre survie ainsi qu'une tâche spécialisée qui contribue à l'homéostasie. Selon leur spécialisation, les cellules sont agencées en systèmes ou appareils qui sont responsables de la stabilité du milieu intérieur indispensable pour la survie de l'organisme. Dans l'organisme, toute fonction dépend de l'activité de cellules individuelles.

Physiologie cellulaire

APERÇU DU CHAPITRE

OBSERVATION DES CELLULES

- STRUCTURE GÉNÉRALE DES CELLULES
- RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE ET SYNTHÈSES LOCALISÉES
- Réticulum endoplasmique rugueux
- Réticulum endoplasmique lisse

COMPLEXE DE GOLGI ET EXOCYTOSE

- Rôle du complexe de Golgi
- Sécrétion par exocytose

LYSOSOMES ET ENDOCYTOSE

- Rôle du lysosome
- Endocytose

PEROXYSOMES ET DÉTOXIFICATION

MITOCHONDRIES ET PRODUCTION D'ATP

- Rôle des mitochondries
- Génération d'ATP en conditions aérobie et anaérobie

« VAULTS » : TRANSPORTEURS INTRACELLULAIRES

CYTOSOL : GEL INTRACELLULAIRE

CYTOSQUELETTE : SQUELETTE ET MUSCLE DE LA CELLULE

- Rôle des microtubules, des microfilaments et des filaments intermédiaires

Les cellules sont faites des mêmes substances que les objets de notre planète. Alors même que les chercheurs ont analysé la composition chimique des cellules, il ne leur a pas été possible de reconstituer au laboratoire une cellule vivante à partir de molécules. C'est l'organisation et les interactions des molécules qui aboutit à cette caractéristique unique qu'est la vie. Dans chaque cellule, la vie dépend de l'organisation de molécules chimiques inanimées. Des groupes de molécules chimiques inanimées forment des structures organisées et coopèrent de façon unique pour former la cellule qui est la plus petite entité vivante. Les cellules à leur tour sont le matériau de construction du corps dans son immense complexité. Les cellules sont des intermédiaires entre les molécules et tous les organismes vivants dont l'organisme humain. Les physiologistes modernes éclaircissent beaucoup des mystères du fonctionnement de l'organisme en approfondissant toujours plus leurs connaissances sur la structure moléculaire et l'organisation interne des cellules.

OBSERVATION DES CELLULES

Les cellules du corps sont trop petites pour être visibles à l'œil nu. Les plus petits objets visibles sont cinq à dix fois plus gros qu'une cellule humaine typique dont le diamètre est d'environ 10 à 20 micromètres (μm ; $1\mu\text{m}$ est égal à un millionième de mètre). Environ 100 cellules de taille moyenne alignées couvriraient une distance d'à peu près 1 mm.

C'est l'invention du microscope au dix-septième siècle qui a permis la découverte des cellules. Au début du dix-neuvième siècle, les chercheurs ont appris, grâce à l'amélioration du microscope optique, que tous les tissus animaux et végétaux sont faits de cellules individuelles. Les cellules d'un colibri, d'un être humain et d'une baleine sont toutes à peu près de la même taille. Les organismes de grande taille ont plus de cellules et non pas de plus grosses cellules. Rapidement les chercheurs découvrirent que les cellules étaient remplies d'un fluide qui paraissait homogène avec les moyens disponibles à l'époque et dont on pensait qu'il était l'insaisissable « principe vital ». C'est seulement au ving-

tième siècle, dans les années quarante, que la grande complexité de la structure interne des cellules a commencé à être mise en évidence grâce à l'emploi du microscope électronique pour l'étude du vivant (les microscopes électroniques sont environ 100 fois plus puissants que les microscopes optiques). Actuellement, grâce à la disponibilité de microscopes encore plus perfectionnés, de techniques de biochimie, de culture cellulaire et de génie génétique, l'on a réalisé que la cellule n'est pas un sac de liquide amorphe mais est une structure très organisée, complexe et compartimentée.

GÉNÉRALITÉS SUR LA STRUCTURE CELLULAIRE

Les milliards de cellules de l'organisme humain sont classées en environ 200 types différents sur la base de particularités de leur structure et de leur fonction. Même s'il n'y a pas de cellule « typique », les différentes cellules ont beaucoup de caractères communs en dépit de leur spécialisation structurelle et fonctionnelle. La plupart des cellules comportent trois subdivisions majeures : la *membrane (cellulaire) plasmique*, qui enveloppe la cellule, le *noyau*, qui contient le matériel génétique et le *cytoplasme* qui est la partie de la cellule qui n'est pas occupée par le noyau.

■ La membrane cellulaire forme la frontière de la cellule

La *membrane plasmique*, ou *membrane cellulaire* est mince, enveloppe chaque cellule et sépare son contenu de l'environnement. Le fluide contenu dans l'ensemble des cellules du corps est le *liquide intracellulaire (LIC)* et le fluide situé en dehors d'elles est le *liquide extracellulaire (LEC)*. La membrane plasmique n'est pas une simple cloison retenant le contenu des cellules ; elle a la capacité de contrôler de façon sélective les mouvements de molécules entre le LIC et le LEC. La membrane peut être comparée aux murailles percées de portes qui entouraient les anciennes cités. À travers elle, la cellule peut contrôler l'entrée de nutriments et d'autres approvisionnements nécessaires ainsi que la sortie de produits fabriqués par elle tout en évitant un trafic entrant ou sortant indésirable. La membrane cellulaire est étudiée en détail dans le chapitre 3.

■ Le noyau contient l'ADN

Les deux constituants majeurs de l'intérieur des cellules sont le noyau et le cytoplasme. Le *noyau*, qui est typiquement le plus volumineux des composants intracellulaires individualisés, est de forme sphérique ou ovale, est habituellement situé au centre de la cellule et est entouré d'une membrane à deux couches qui le sépare du reste de la cellule. La membrane nucléaire est percée de nombreux *pores nucléaires* par lesquels se fait le trafic nécessaire entre le noyau et le cytoplasme.

Le matériel génétique, l'*acide désoxyribonucléique (ADN)* est emprisonné dans le noyau et ses deux fonctions primordiales sont (1) de diriger la synthèse des protéines et (2) de servir de patron lors de la réplication du génome pendant la division cellulaire. L'ADN est porteur d'un code (« d'instructions ») qui gou-

verne la synthèse des protéines de structure et des protéines spécialisées de la cellule. Du fait qu'il est responsable du type et de la quantité des différents enzymes et des protéines produites, le noyau tient sous sa dépendance la plupart des activités cellulaires et est la tour de contrôle de la cellule.

Trois types d'*acide ribonucléique (ARN)* ont un rôle dans la synthèse des protéines. Premièrement, le code génétique de l'ADN d'une protéine particulière est transcrit en *ARN messager*, une molécule qui sort du noyau par des pores de la membrane nucléaire. Dans le cytoplasme, l'ARN messager apporte le message codé à l'*ARN ribosomal* qui déchiffre le code et le traduit en la séquence correspondante d'acides aminés de la protéine en cours de synthèse. Finalement, l'ARN de transfert transporte l'acide aminé correspondant dans le cytoplasme vers le site approprié de la protéine en cours de synthèse.

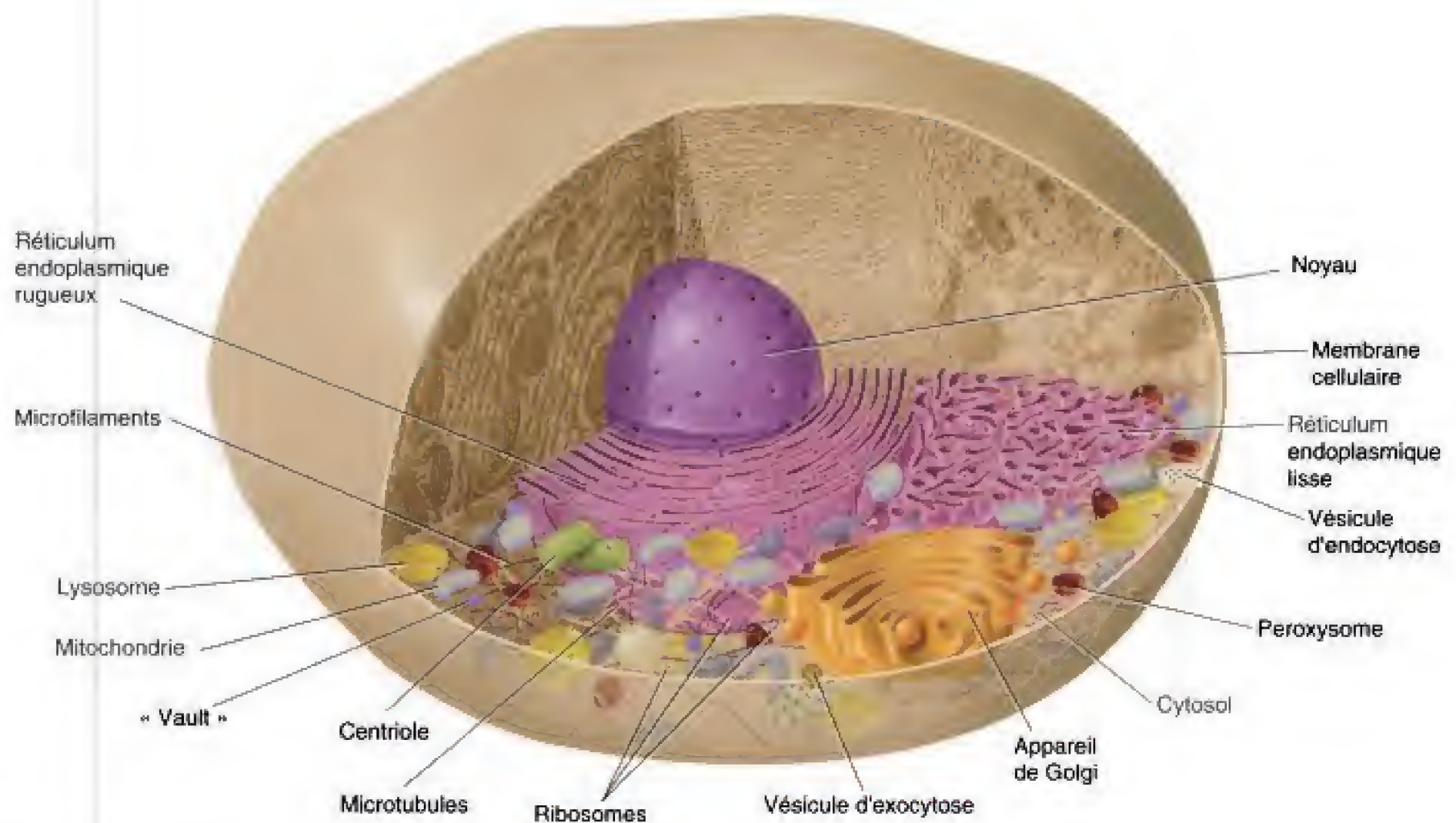
En plus du code utilisé dans la synthèse des protéines, l'ADN sert de patron pour la réplication du génome pendant la division cellulaire de sorte que la cellule-fille soit en tous points semblable à la cellule mère. De plus, dans les cellules reproductrices, les gamètes, l'ADN sert de patron pour le transfert des caractéristiques génétiques aux générations successives (cf. l'annexe B pour plus de détails sur le rôle de l'ADN, celui de l'ARN et la synthèse des protéines).

■ Le cytoplasme comporte différents organites et le cytosol

Le *cytoplasme* est le contenu de la cellule en dehors du noyau. Il contient un grand nombre de structures distinctes entourées par une membrane, les *organites*, dispersés dans une sorte de gel, le *cytosol*.

En général, près de la moitié du volume cellulaire est occupé par les organites. Chaque organite est enveloppé dans une membrane semblable à la membrane cellulaire de sorte que son contenu est séparé de celui des autres organites et du cytosol. Presque toutes les cellules contiennent six variétés d'organites : le *réticulum endoplasmique*, l'*appareil (complexe) de Golgi*, les *lysosomes*, les *peroxysomes*, les *mitochondries* et les « *vaults* » (● figure 2.1). Ces organites sont semblables dans toutes les cellules quoiqu'il y ait quelques différences liées à la spécialisation de la cellule. Les organites sont des sortes d'« ateliers spécialisés ». Les organites de même type constituent un compartiment distinct qui contient un ensemble particulier de constituants responsables d'une fonction donnée de la cellule. Cette compartimentation est avantageuse car elle permet que des phénomènes chimiques incompatibles entre eux aient lieu simultanément dans la cellule. Par exemple, les enzymes qui détruisent les protéines indésirables dans la cellule le font dans l'environnement confiné des lysosomes sans risque pour les protéines mêmes de la cellule. De même que les différents organes ont une activité spécialisée nécessaire à la survie de l'organisme, chaque type d'organite accomplit une tâche particulière indispensable à la survie de la cellule.

Le reste du cytoplasme, qui n'est pas occupé par les organites, est le *cytosol*. Le cytosol est une masse semi-liquide formant une sorte de gel parcourue par le réseau de protéines formant le *cytosquelette*. De nombreuses réactions chimiques compatibles entre elles ont lieu dans le cytosol (le liquide intra-



● FIGURE 2-1

Représentation schématique tridimensionnelle des structures cellulaires visibles en microscopie électronique.

cellulaire comporte tous les liquides contenus dans la cellule y compris celui qui est dans le cytosol, les organites et le noyau). Le cytosquelette donne à la cellule sa forme, contribue à son organisation interne et est responsable de ses différents mouvements. Dans ce chapitre, le rôle des différents constituants du cytoplasme est détaillé, en commençant par celui des six types d'organites.

RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE ET SYNTHÈSES LOCALISÉES

Le réticulum endoplasmique (RE) est un système élaboré enclos dans une membrane, rempli de liquide et réparti dans l'ensemble du cytoplasme. Il y en a deux variétés : le RE lisse et le RE rugueux. Le RE lisse forme un réseau de fins tubules interconnectés alors que le RE rugueux forme un empilement de sacs aplatis en continuité avec le précédent (● figure 2.2). Malgré leurs différences de structure et de fonction, ils sont effectivement en continuité l'un avec l'autre. En d'autres mots, le RE forme un seul organite fait de nombreux tubules interconnectés. La quantité relative de RE lisse et rugueux dépend du type et de l'activité de la cellule.

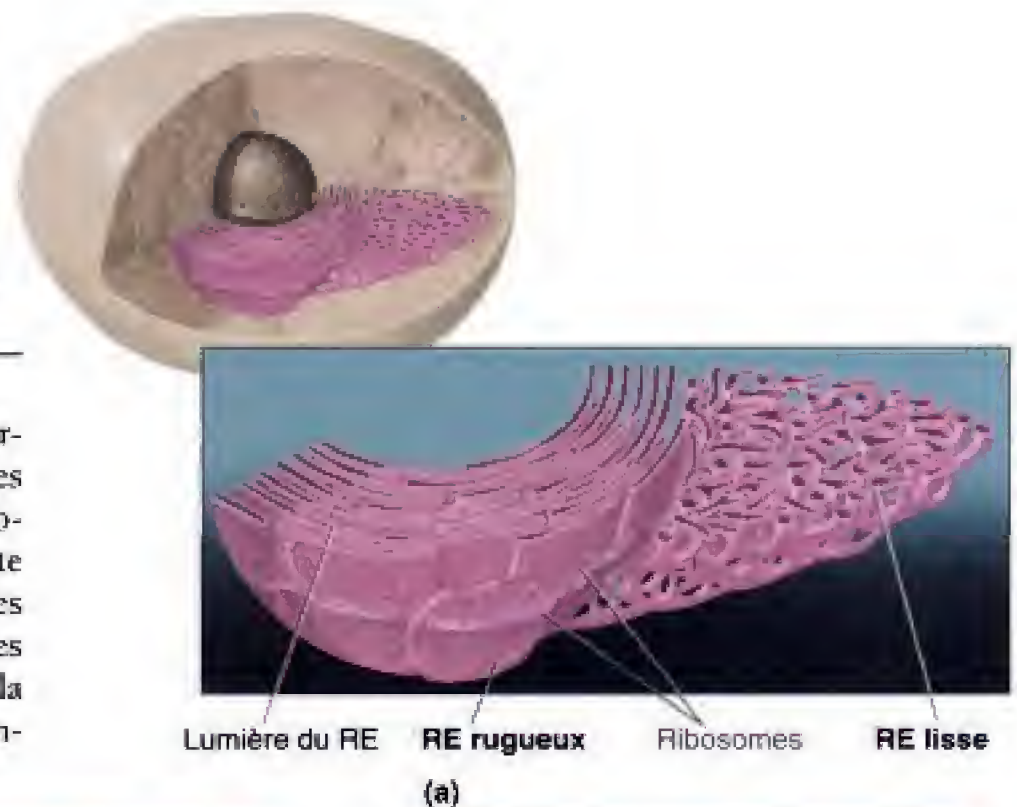
■ Le réticulum endoplasmique rugueux synthétise les protéines destinées à la sécrétion ou à la construction de membranes

La face externe de la membrane du RE rugueux est parsemée de particules de petite taille, de teinte sombre en microscopie optique, qui lui confèrent son aspect « rugueux » ou granuleux. Ces particules sont des ribosomes, complexes de protéines et d'ARN qui synthétisent les protéines sur commande de l'ADN. L'ARN messager porte les messages génétiques de l'ADN à « l'établi » ribosomal où se fait la synthèse des protéines (cf. p. A-22). Tous les ribosomes ne sont pas solidaires du RE rugueux. Les ribosomes « libres » sont dispersés dans le cytosol.

Le RE rugueux avec les ribosomes qui lui sont associés synthétise une grande variété de protéines neuves qu'il libère dans sa lumière, l'espace plein de liquide enclos dans sa membrane. Ces protéines ont l'un des deux rôles suivants : (1) certaines sont destinées à être exportées hors de la cellule comme produits de sécrétion tels les hormones protéiques et certains enzymes (tous les enzymes sont des protéines) ; (2) d'autres sont transportées à l'intérieur de la cellule et sont utilisées pour la construction de

● FIGURE 2-2

Réticulum endoplasmique (RE). a) représentation tridimensionnelle schématisée des rapports entre le RE lisse, qui est un réseau de fins tubules interconnectés, et le RE granuleux qui est parsemé de ribosomes et prolonge vers l'extérieur le RE lisse sous forme de saccules plutôt aplatis empilés. b) RE granuleux en microscopie électronique. Remarquer l'empilement de saccules aplatis parsemés de petits ribosomes de coloration foncée. c) Vue au microscope électronique du RE lisse.



nouvelles membranes (membrane plasmique et membranes d'organites) ou d'autres constituants protéiques des organites. Toutes les membranes de la cellule sont faites essentiellement de protéines et de graisses (lipides). La membrane du RE comporte aussi des enzymes essentiels à la synthèse de la plupart des lipides nécessaires à la formation de nouvelles membranes. Les lipides nouvellement synthétisés rejoignent les protéines dans la lumière du RE. Logiquement, le RE rugueux est surtout abondant dans les cellules spécialisées dans la synthèse de protéines (par exemple celles qui sécrètent les enzymes digestifs) ou dans celles qui nécessitent la formation de beaucoup de membranes (par exemple les cellules en croissance rapide comme les cellules immatures de l'œuf).

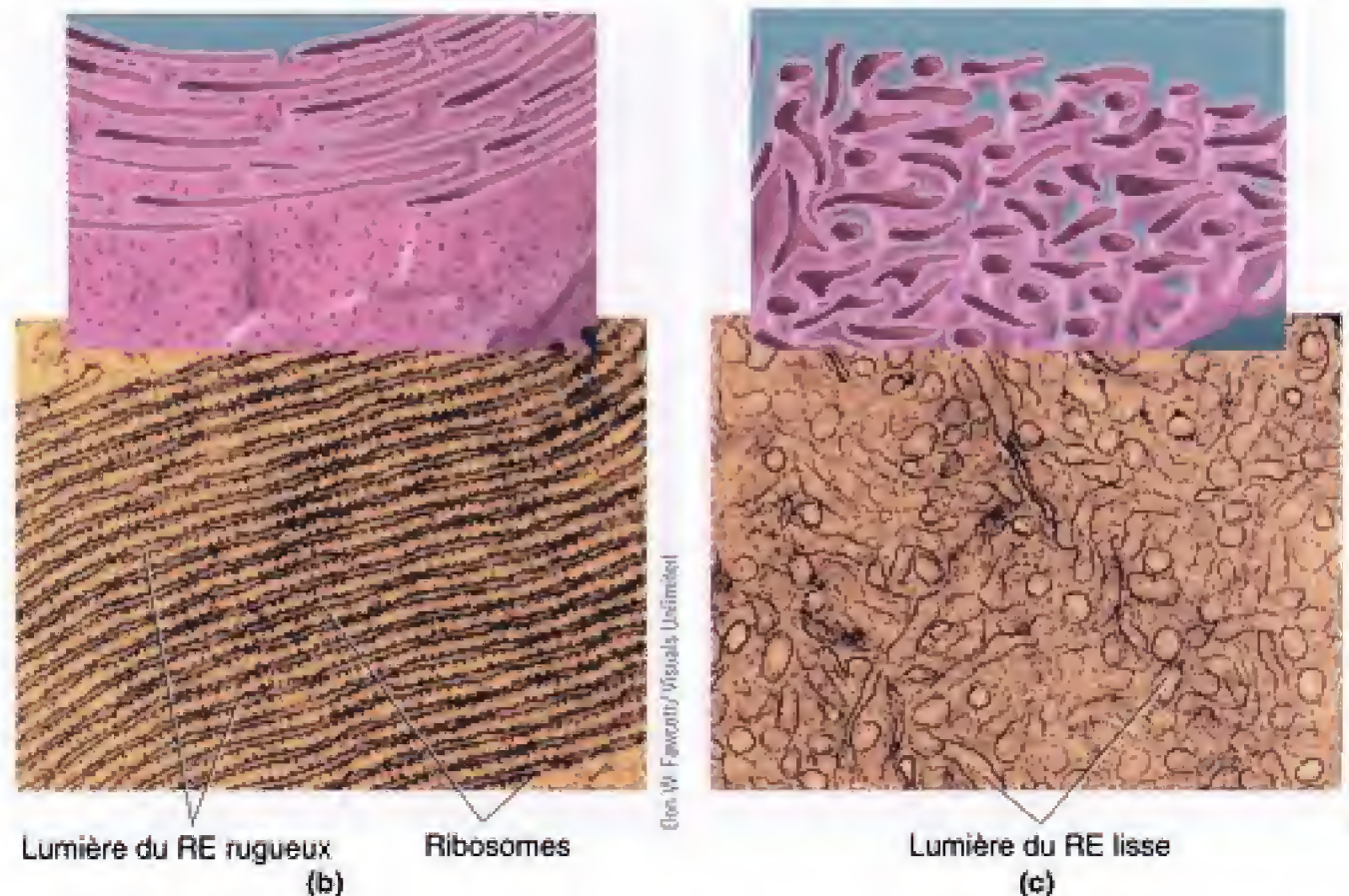
Après leur synthèse et leur arrivée dans la lumière du RE, les nouvelles protéines sont incapables d'en traverser la membrane et restent séparées du cytosol aussitôt formées. À la différence des ribosomes du réticulum rugueux, les ribosomes libres synthétisent des protéines utilisées dans le cytosol à l'intérieur de la cellule. Le RE assure ainsi la séparation des protéines du cytosol (synthétisées par les ribosomes libres) de celles dont la destinée est d'être exportées hors de la cellule ou utilisées pour la production de nouveaux constituants cellulaires (synthétisées par le RE rugueux).

Comment les molécules nouvellement synthétisées dans le RE gagnent-elles d'autres sites intracellulaires ou l'extérieur de la cellule si elles ne peuvent pas passer au travers de la membrane du RE ? C'est là le rôle important du RE lisse.

■ Le réticulum endoplasmique lisse empaquette les nouvelles protéines dans des vésicules de transport

Le RE lisse n'a pas de ribosomes, d'où son caractère « lisse » ; il n'intervient donc pas dans la synthèse des protéines.

Dans la plupart des cellules, le RE lisse est peu abondant et sert surtout de lieu de conditionnement et d'expédition des molécules qui sont destinées à quitter le RE. Les protéines nouvellement synthétisées et les lipides passent du RE rugueux au RE lisse. Des zones du RE lisse bourgeonnent (c'est-à-dire qu'elles saillent vers l'extérieur et se détachent) et forment ainsi des vésicules de transport ; celles-ci sont donc encloses par une membrane dérivée de celle du RE lisse et contiennent des molécules nouvellement synthétisées (● figure 2.3) (une vésicule est un

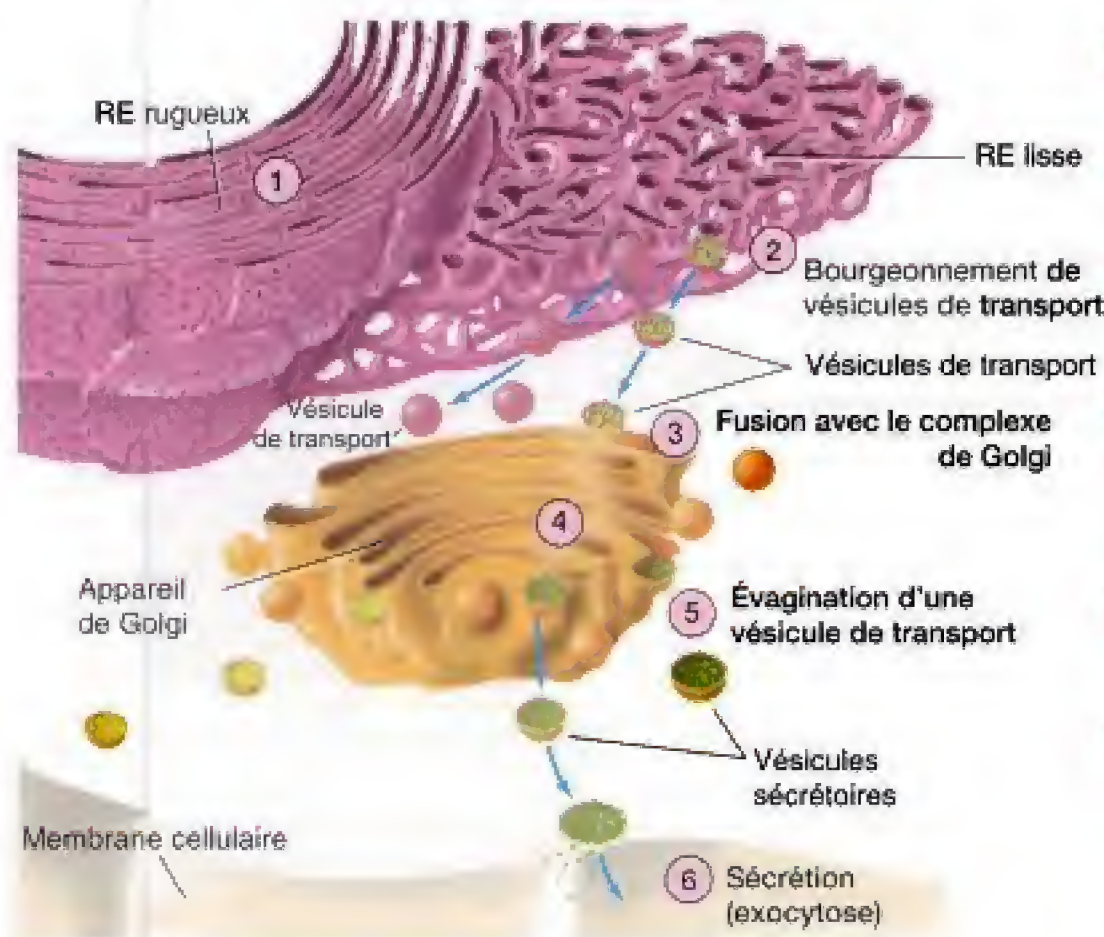


conteneur entouré par une membrane et rempli de liquide). Des membranes néoformées sont rapidement incorporées à celle du RE en remplacement de celles qui ont servi à la formation des vésicules de transport. Celles-ci gagnent le complexe de Golgi qui est étudié plus loin et où est complétée la finition de leur contenu.

Par opposition à la majorité des cellules dans lesquelles le réticulum endoplasmique lisse est relativement peu abondant, certaines cellules en contiennent un très développé qui a un rôle supplémentaire. Par exemple, il y a dans les cellules musculaires un réticulum endoplasmique modifié, appelé réticulum sarcoplasmique, qui stocke du calcium qui joue un rôle important dans la contraction musculaire (cf. p. 210).

COMPLEXE DE GOLGI ET EXOCYTOSE

Le complexe de Golgi, qui est fait d'un empilement de sacs aplatis légèrement incurvés aux extrémités renflées, est étroitement associé au réticulum endoplasmique (● figure 2.4). Les sacs ne



- 1 Le RE granuleux synthétise des protéines qui seront sécrétées vers l'extérieur ou incorporées dans la membrane cellulaire.
- 2 Le RE lisse empaquette les produits de sécrétion dans les vésicules de transport qui s'évagent et se dirigent vers l'appareil de Golgi.
- 3 Les vésicules de transport fusionnent avec l'appareil de Golgi et libèrent leur contenu dans le saccule le plus proche dudit appareil.
- 4 Au fur et à mesure de leur transport vésiculaire à travers les couches de l'appareil de Golgi, les molécules brutes de protéines nouvellement synthétisées par le RE acquièrent leurs propriétés finales et sont orientées vers leur ultime destination selon l'enveloppe qu'elles ont reçue.
- 5 Les vésicules de sécrétion contenant la protéine parachevée quittent par bourgeonnement l'appareil de Golgi et restent dans le cytosol jusqu'au signal qui les fait se vider.
- 6 En cas de stimulation adéquate, les vésicules de sécrétion fusionnent avec la membrane cellulaire, s'ouvrent et libèrent leur contenu à l'extérieur de la cellule. La sécrétion a lieu par exocytose de sorte que le produit de sécrétion n'a jamais été en contact avec le cytosol.

● FIGURE 2-3

Représentation schématique du processus de sécrétion des protéines synthétisées par le réticulum endoplasmique.

sont pas en continuité les uns avec les autres. Le nombre de strates varie selon les cellules. Certaines cellules n'ont qu'une strate, d'autres spécialisées dans la sécrétion de protéines, en ont jusqu'à des centaines.

■ Des vésicules de transport portent vers le complexe de Golgi leur contenu qui y subit des modifications additionnelles

La majorité des molécules nouvellement synthétisées qui ont quitté le RE lisse pénètrent dans le Golgi. Quand une vésicule de transport contenant sa cargaison nouvellement synthétisée atteint le Golgi, sa membrane fusionne avec celle de la strate la plus proche du centre de la cellule. La vésicule s'ouvre et sa membrane est incorporée à celle du Golgi, le contenu de la vésicule étant déversé dans la cavité (● figure 2.3).

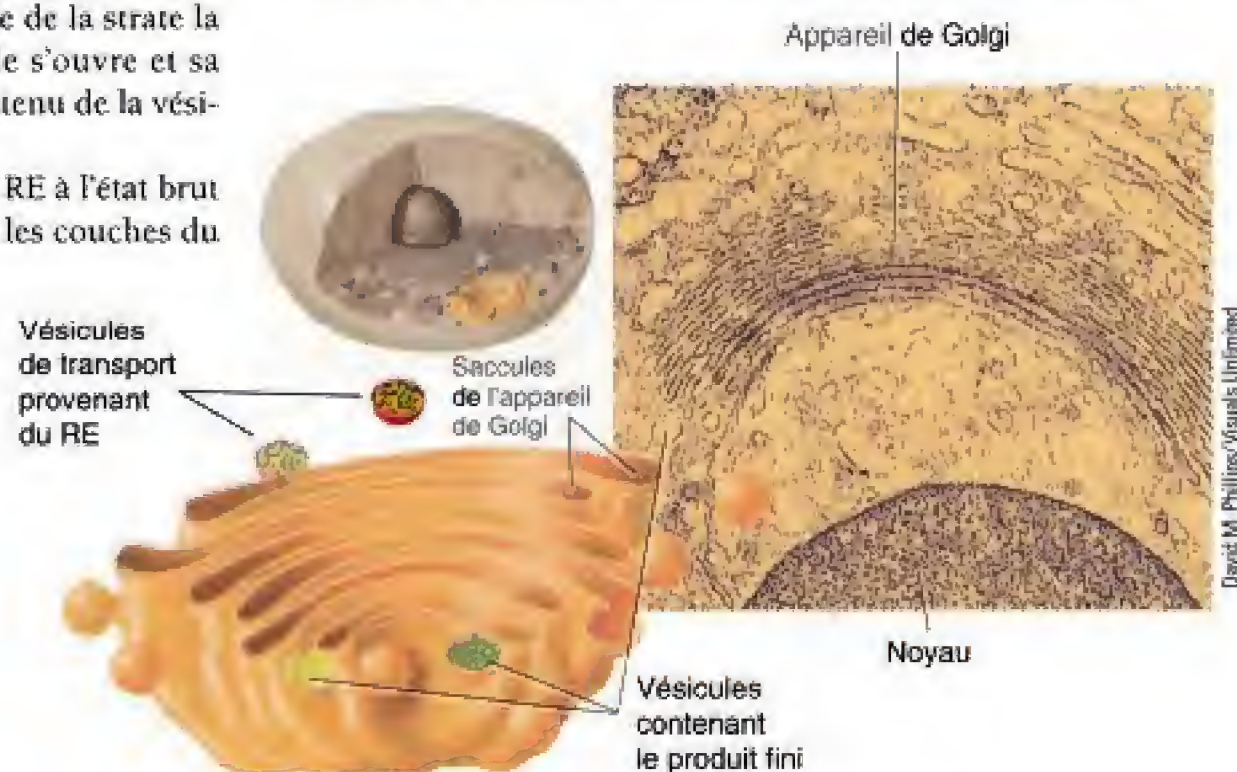
Le matériel nouvellement synthétisé dans le RE à l'état brut traverse par le biais de la formation de vésicules les couches du Golgi de la plus profonde proche du réticulum à la plus superficielle proche de la membrane cellulaire. Durant ce trajet, deux importantes fonctions interdépendantes sont accomplies :

1. *Transformation des produits bruts en produits finis.* Dans le complexe de Golgi, les protéines à l'état brut acquièrent leur configuration définitive grâce, par exemple, à la fixation de sucres sur elles.

2. *Tri et adressage des produits finis vers leur destination finale.* Le complexe de Golgi accomplit selon leur rôle et leur destination le tri et la séparation des différents produits tels que ceux qui seront sécrétés à l'extérieur de la cellule ou ceux qui seront utilisés pour la formation de nouvelles membranes.

● FIGURE 2-4

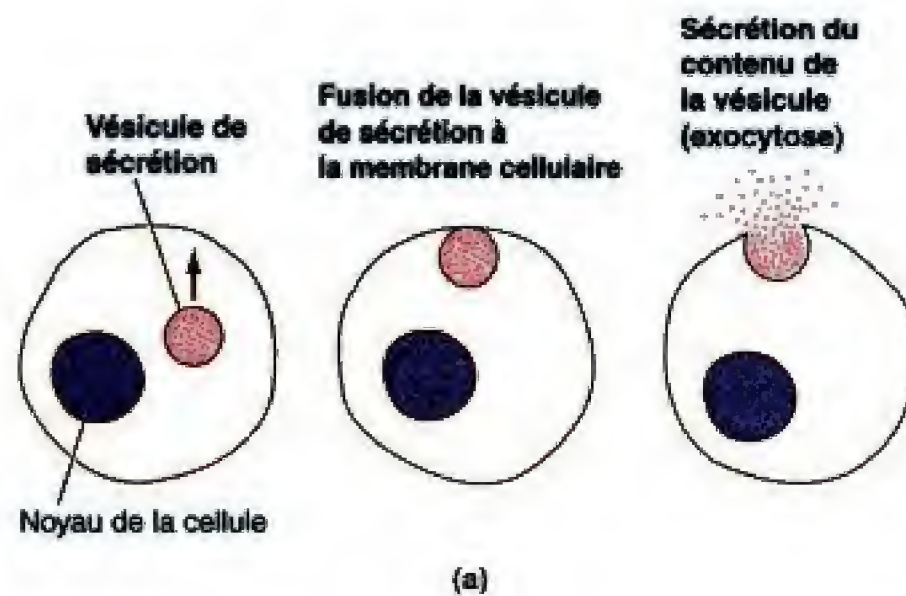
Appareil de Golgi. (a) représentation tri-dimensionnelle schématique de l'appareil de Golgi. (b) Vue en microscopie électronique de l'appareil de Golgi. Les vésicules à l'extrémité dilatée des saccules contiennent les protéines parachevées qui seront distribuées vers leur destination finale.



● FIGURE 2-5

Exocytose d'un produit de sécrétion.

a) Représentation schématique du processus d'exocytose. b) Vue en microscopie électronique à transmission de l'exocytose.



Dr. Brigit Salir/Albert Einstein College of Medicine

■ Le complexe de Golgi conditionne les vésicules sécrétoires destinées à l'exocytose

Comment le complexe de Golgi effectue-t-il le tri et l'envoi vers leur destination finale des protéines parachevées ? Les produits finis sont accumulés dans les extrémités dilatées des saccules du Golgi. Ces extrémités dilatées se détachent et forment des vésicules libres entourées de membrane et contenant le produit fini. Afin que chaque produit atteigne sa destination finale, chaque vésicule prend en charge un produit particulier avant de se détacher.

La membrane des vésicules contenant leur cargaison particulière de destination spécifique contient différentes protéines à sa surface. Chacune de ces protéines spécifiques est un **marqueur d'accostage** (analogue à un timbre sur une enveloppe) grâce auquel les vésicules « accostent » au bon récepteur du **marqueur d'accostage** qui est une protéine située uniquement à la bonne destination dans la cellule (analogue à l'adresse d'une maison) où elles « déchargent » leur contenu.

Dans les cellules sécrétrices, de nombreuses vésicules de sécrétion, qui contiennent les protéines à sécréter, se forment à partir du Golgi par bourgeonnement. Parmi les cellules sécrétrices spécialisées il y a les cellules endocrines et les cellules des glandes du tube digestif productrices d'enzymes digestifs. Les produits de sécrétion restent dans les vésicules de sécrétion jusqu'à ce que la cellule soit stimulée par le signal approprié qui lui indique qu'elle doit libérer ce produit de sécrétion particulier. Sous l'effet du stimulus approprié, les vésicules gagnent la périphérie de la cellule, leur membrane fusionne avec celle de la cellule puis elles s'ouvrent et le produit de sécrétion est déversé à l'extérieur (● figure 2-3 et 2-5). Ce mécanisme d'extrusion vers l'extérieur de substances formées dans la cellule est l'exocytose (du grec *exō*, au dehors et *kutos* : cellule) et constitue la sécrétion. La fusion des vésicules de sécrétion a uniquement lieu avec la membrane plasmique et ne se fait pas avec celle des organites évitant ainsi la libération inutile voire dangereuse de produits de sécrétion dans ceux-ci.

● FIGURE 2-6

Lysosomes et peroxysomes. Vue au microscope électronique de lysosomes, qui contiennent des enzymes hydrolytiques, et de peroxysomes qui contiennent des enzymes oxydants.

LYSOSOMES ET ENDOCYTOSE

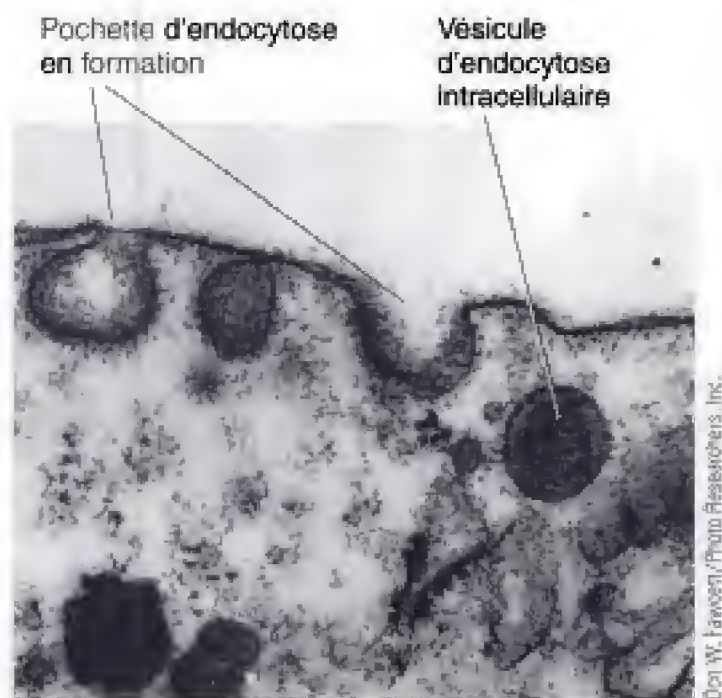
En moyenne une cellule contient environ 300 lysosomes.

■ Rôle du lysosome : système digestif de la cellule

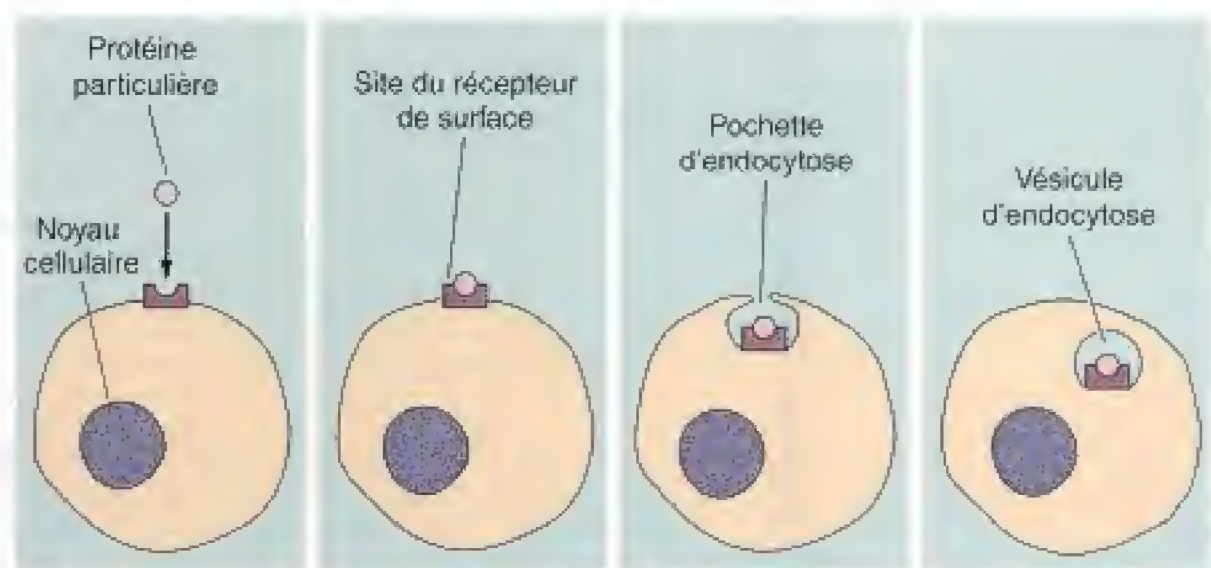
Les lysosomes (du grec *lasis* dissolution et *sōma* corps) sont des saccules entourés de membrane contenant de puissants **enzymes hydrolytiques** qui catalysent des **réactions d'hydrolyse** (cf. p. A-15) qui scindent les molécules organiques constituant les débris cellulaires indésirables ou des matériaux étrangers comme des bactéries internalisées dans la cellule. Les enzymes lysosomiaux sont semblables aux enzymes digestifs qui clivent les aliments. Les lysosomes jouent donc le rôle de « système digestif » de la cellule. À la différence des autres organites, dont la structure est uniforme, les lysosomes sont de forme et de taille variables selon le contenu à digérer ; ils sont en général de forme ronde ou ovale (● figure 2-6).



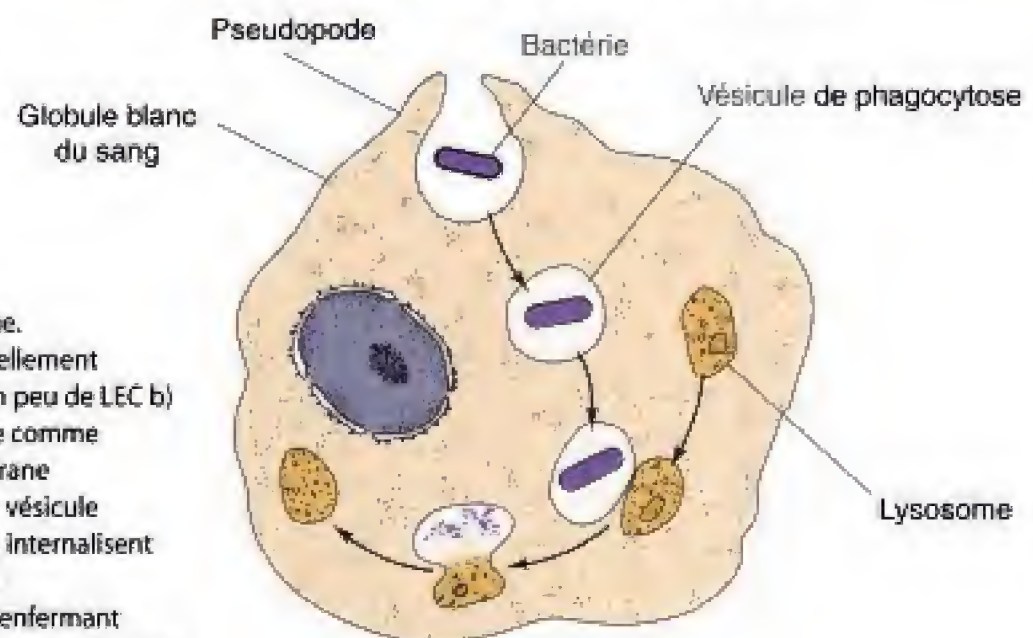
Don W. Fawcett/Photo Researchers, Inc.



(a) Pinocytose



(b) Endocytose dépendant d'un récepteur



(c) Phagocytose

● FIGURE 2-7

Types d'endocytose. a) Pinocytose vue au microscope électronique. La membrane cellulaire s'invagine formant une pochette dont le scellement aboutit à la formation de la vésicule d'endocytose qui internalise un peu de LEC b) Endocytose dépendant d'un récepteur. Quand une grosse molécule comme une protéine se lie au récepteur de membrane spécifique, la membrane s'invagine et le scellement de son collet cause l'internalisation de la vésicule contenant la molécule. c) Phagocytose. Les globules blancs du sang internalisent des particules multimoléculaires telles une bactérie en formant des prolongements, appelés pseudopodes, qui entourent la particule y enfermant le matériau cible. La fusion à la vésicule d'un lysosome et les enzymes qu'il contient attaquent le matériau emprisonné dans celle-ci.

■ Les matériaux extracellulaires sont importés dans la cellule par endocytose

Le matériel extracellulaire est apporté dans la cellule par le processus d'endocytose (du grec *endon*, en dedans). Il y a trois modalités d'endocytose — *pinocytose*, *endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur* et *phagocytose* — selon la nature des matériaux internalisés.

PINOCYTOSE

Dans la pinocytose (« boisson de la cellule »), une gouttelette de liquide extracellulaire est internalisée. Premièrement, la membrane plasmique s'invagine (se replie vers l'intérieur), formant une poche qui contient un peu de liquide extracellulaire (● figure 2.7a). La membrane plasmique se referme ensuite à la surface de cette poche qui devient une petite vésicule d'endocytose intracellulaire qui emprisonne son contenu. Outre le fait qu'elle apporte du LEC dans la cellule, la pinocytose est un moyen de récupérer des fragments de membrane cellulaire qui ont été ajoutés à la surface de la cellule durant l'exocytose.

ENDOCYTOSE MÉDIÉE PAR UN RÉCEPTEUR

À la différence de la pinocytose, qui est le prélèvement non-spécifique de liquide voisin, l'endocytose dépendant d'un récep-

teur, c'est un processus très spécifique par lequel la cellule importe depuis son environnement de grosses molécules dont elle a besoin. Cette variété d'endocytose est déclenchée par la liaison d'une molécule particulière comme une protéine à un récepteur spécifique à la surface de la membrane. Cette liaison cause l'invagination locale de la membrane cellulaire qui se scelle secondairement enfermant ainsi les molécules importées à l'intérieur de la cellule (● Figure 2-7b). Les complexes de cholestérol, la vitamine B12, l'hormone insuline et le fer sont des exemples de cette variété d'endocytose.



Malheureusement, certains virus peuvent entrer dans la cellule en exploitant ce mécanisme ; c'est, par exemple, le cas du virus de la grippe et du VIH qui cause le SIDA. Ils le font en se liant à un récepteur destiné normalement à l'internalisation de molécules utiles.

PHAGOCYTOSE

Dans la phagocytose (« alimentation de la cellule ») de grosses particules multimoléculaires sont internalisées. La plupart des cellules sont capables de pinocytose, beaucoup peuvent accomplir l'endocytose dépendant d'un récepteur, mais peu nombreuses sont celles capables de phagocytose. Ces dernières sont les phagocytes « professionnels » dont les plus notables sont certains leucocytes (globules blancs du sang) qui jouent un rôle important dans les mécanismes de défense de l'organisme. Quand une cellule phagocytaire rencontre une grosse particule

multimoléculaire, comme une bactérie ou un débris de tissu, elle émet des prolongements appelés **pseudopodes** qui encerclent la particule et l'emprisonnent dans une vésicule internalisée (● figure 2.7c). Un lysosome fusionne avec la membrane de la vésicule de phagocytose et libère ses enzymes hydrolytiques dans celle-ci où ils attaquent en toute sécurité la bactérie ou tout autre matériau capturé sans endommager le reste de la cellule. Ces enzymes scindent les matériaux capturés en substances simples réutilisables par la cellule tels que des acides aminés, le glucose et des acides gras.

Les lysosomes suppriment les parties inutiles de la cellule mais pas celles qui sont utiles.

Les lysosomes peuvent fusionner avec les organites âgés ou usagés pour les éliminer de la cellule. Les lysosomes qui ont rempli leur tâche deviennent des corps résiduels. Cette auto-digestion crée les conditions du remplacement de constituants cellulaires. Dans la plupart des cellules, les organites sont renouvelables.

Note clinique La synthèse d'un ou de plusieurs enzymes du lysosome fait défaut chez certains individus. Il en résulte l'accumulation massive de la substance particulière normalement digérée par l'enzyme manquant. Ceci a souvent une traduction clinique due au fait que les lysosomes engorgés perturbent le fonctionnement de la cellule. La nature et la sévérité des symptômes dépendent du type de substance accumulée qui est lui-même fonction de l'enzyme manquant. Parmi ces maladies, dites de surcharge, figure la maladie de Tay-Sachs, caractérisée par l'accumulation de constituants moléculaires complexes dans les cellules nerveuses. Des symptômes graves de dégénérescence du système nerveux sont la conséquence de la surcharge en question.

PEROXYSOMES ET DÉTOXIFICATION

Il y a typiquement des centaines de peroxysomes par cellule dont la taille est environ le tiers ou la moitié de celle des lysosomes (● figure 2-6).

Les peroxysomes contiennent des enzymes oxydants qui détoxifient des déchets variés.

Les peroxysomes, comme les lysosomes, sont des cavités entourées par une membrane mais ils contiennent des enzymes oxydants puissants au lieu d'enzymes hydrolytiques. Comme leur nom l'indique, les enzymes oxydants utilisent l'oxygène (O_2) pour enlever l'hydrogène de molécules particulières. Une telle réaction est importante pour détoxifier des déchets produits dans la cellule ou des substances étrangères entrées dans celle-ci comme l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées.

MITOCHONDRIES ET PRODUCTION D'ATP

Le nombre de mitochondries par cellule va d'une centaine à plusieurs milliers.

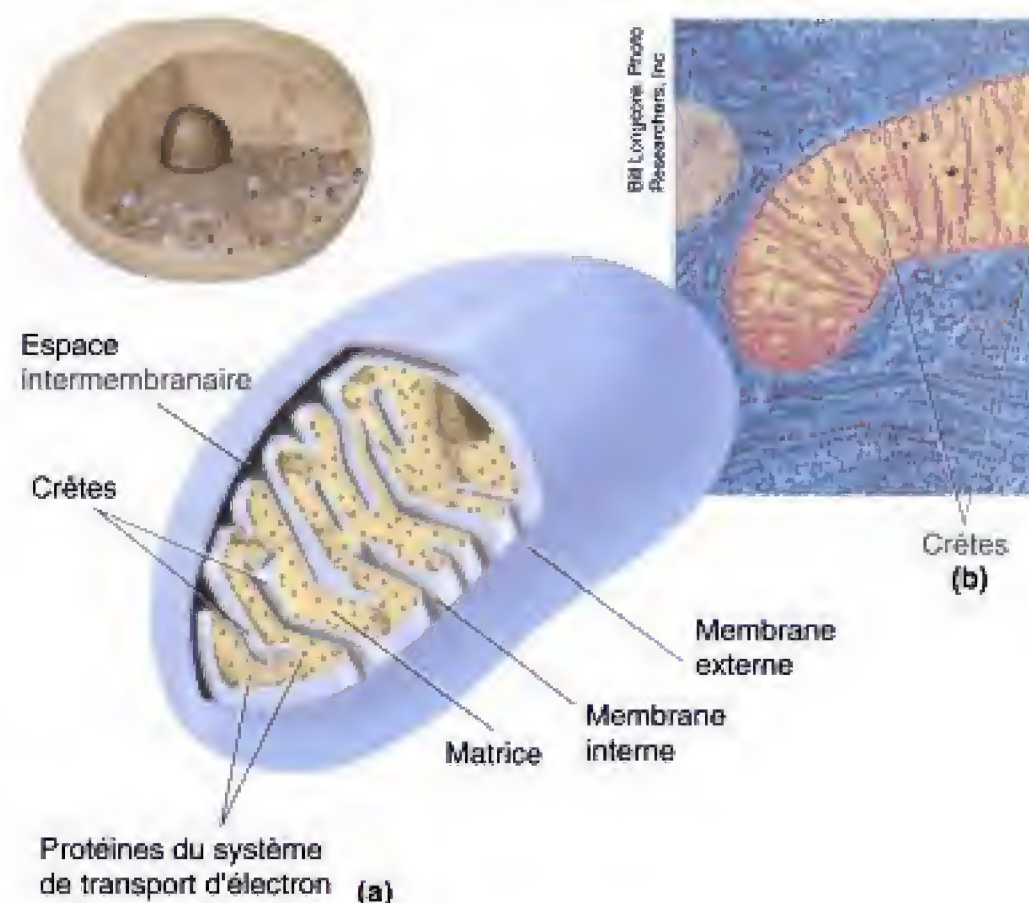
Les mitochondries, les organites producteurs d'énergie, sont entourées d'une double membrane

Les mitochondries sont des organites qui sont les « centrales énergétiques » de la cellule qui transforment l'énergie contenue dans les nutriments en une forme d'énergie utilisable pour les activités de la cellule. Les mitochondries fournissent environ 90 % de l'énergie dont les cellules — et par conséquent l'organisme entier — ont besoin pour survivre. Le nombre de mitochondries par cellule est très différent selon les besoins en énergie de celle-ci. Dans certaines cellules, les mitochondries sont concentrées dans les régions de la cellule qui utilisent le plus d'énergie ; par exemple elles sont tassées entre les formations contractiles des cellules du muscle cardiaque.

Les mitochondries ont la forme de bâtonnets ou d'ovales et sont entourées par une double membrane, une membrane externe lisse qui enveloppe la mitochondrie et une membrane interne qui forme une série de replis, appelés **crêtes**, vers l'intérieur de la mitochondrie qui est rempli d'une sorte de gel appelé **matrice** (● figure. 2-8). Ces crêtes contiennent des protéines essentielles, les protéines de transport des électrons décrites ci-dessous, qui sont en fin de compte les responsables de la conversion de l'énergie des nutriments en énergie utilisable. La surface de membrane disponible pour loger ces protéines est fortement accrue par les nombreux replis des crêtes. La matrice contient

FIGURE 2-8

Mitochondrie a) Représentation schématique d'une mitochondrie. Les protéines de transport des électrons enchâssées dans les crêtes formées par des replis de la membrane interne sont le maillon terminal de la transformation de la plus grande partie de l'énergie des nutriments en une forme utilisable. b) Mitochondrie vue au microscope électronique.



une mixture de centaines d'enzymes solubles, comme ceux du cycle de l'acide citrique décrit plus loin, qui préparent les molécules de nutriments en vue de la production finale d'énergie utilisable à partir de l'énergie potentielle qu'elles renferment.

■ Les mitochondries ont un rôle essentiel dans la production d'ATP

L'énergie emmagasinée dans les liaisons carbone des aliments est la source d'énergie de l'organisme. Les cellules de celui-ci ne sont pas en mesure d'utiliser directement cette énergie. Par contre, elles doivent l'extraire des nutriments et la convertir en une forme d'énergie qu'elles sont capables d'utiliser, les liaisons-phosphate à forte énergie de l'adénosine triphosphate (ATP) fait d'adénosine liée à trois groupements phosphate (cf. p. A-16). Quand une de ces liaisons-phosphate à forte énergie est rompue, par exemple celle reliant le phosphate à l'adénosine, une quantité importante d'énergie est libérée. L'adénosine triphosphate est le porteur d'énergie universel, « l'unité de compte énergétique » dans l'organisme. Les cellules peuvent « payer en ATP » l'énergie nécessaire au fonctionnement de leur machinerie. Pour obtenir de l'énergie immédiatement utilisable, les cellules peuvent rompre la liaison phosphate terminale de l'ATP ce qui produit de l'adénosine diphosphate (ADP) qui consiste en adénosine liée à deux radicaux phosphate, du phosphate inorganique (P_i) et de l'énergie.

clivage



Dans un tel système, on peut considérer les aliments comme du combustible brut et l'ATP comme du combustible raffiné. Il convient d'examiner en détail cette transformation du combustible. Les aliments sont digérés, c'est-à-dire scindés dans le tube digestif en petites molécules qui peuvent être absorbées (Chapitre 15). Par exemple, les glucides alimentaires sont scindés surtout en glucose qui est absorbé et passe dans le sang. Il n'y a pas de libération d'énergie au cours de la digestion. Pour passer du sang aux cellules, les nutriments sont transportés vers le cytosol à travers la membrane cellulaire (le franchissement de la membrane par des matériaux est décrit dans le chapitre 3).

Nous allons maintenant nous intéresser aux étapes de la production de l'ATP et au rôle des mitochondries dans ce pro-

cessus. L'ATP est généré dans la plupart des cellules au cours de la dégradation des molécules de nutriments absorbés en trois étapes différentes : la glycolyse, le cycle de l'acide citrique et la chaîne de transport des électrons (les cellules musculaires utilisent en plus une voie cytosolique pour la production immédiate d'énergie dès le début de l'exercice ; cf. p. 219). Nous allons nous servir du glucose pour illustrer ces trois étapes.

GLYCOLYSE

Parmi les milliers d'enzymes du cytosol, il y a ceux de la glycolyse (du grec *glucus* doux et *lisis* dissolution), une suite de dix réactions chimiques qui convertissent les molécules de glucides à six carbones en deux molécules d'acide pyruvique à trois carbones. Au cours de la glycolyse, une partie de l'énergie contenue dans les liaisons chimiques de la molécule de glucose sert à convertir l'ADP en ATP (● figure 2-9). La glycolyse n'est toutefois pas très efficace comme source d'énergie ; la production nette est de 2 molécules d'ATP par molécule de glucose. Une quantité importante de l'énergie contenue dans la molécule de glucose reste bloquée dans les liaisons chimiques des molécules d'acide pyruvique. La faible production d'énergie par la glycolyse ne suffit pas aux besoins de l'organisme. C'est là qu'entrent en jeu les mitochondries.

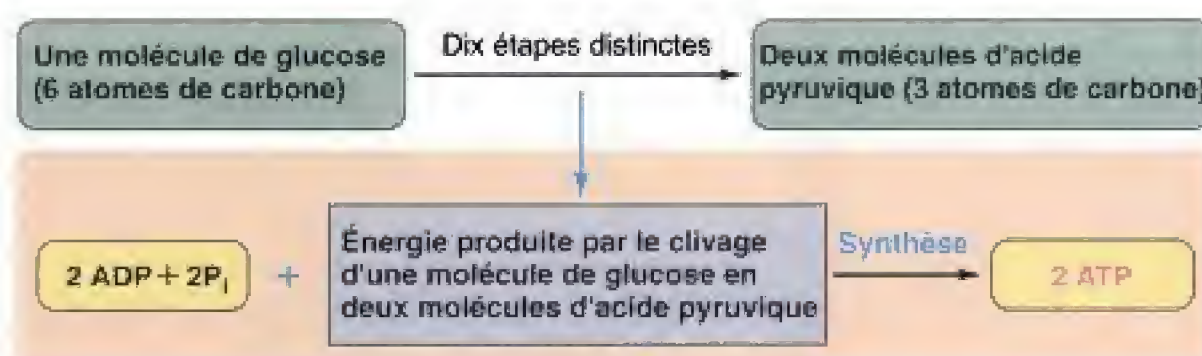
CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

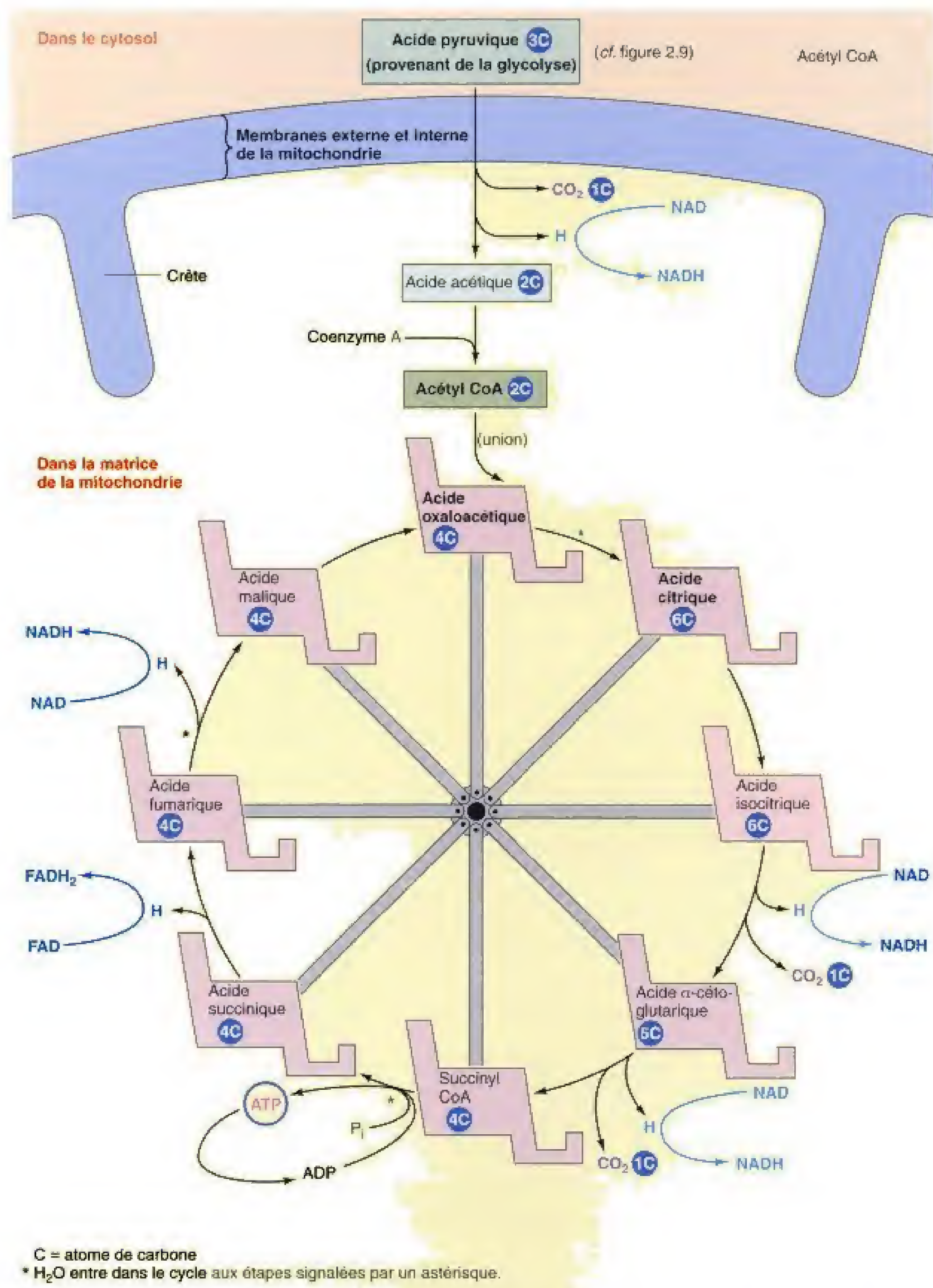
L'acide pyruvique produit au cours de la glycolyse dans le cytosol peut être transféré sélectivement dans la matrice des mitochondries. Il est là dégradé en une molécule à deux carbones, l'acide acétique par enlèvement enzymatique d'une molécule de carbone sous forme de CO_2 qui est finalement éliminé hors de l'organisme comme un déchet de fin de chaîne (● figure 2-10). Comme il y a lors de cette réaction rupture d'une liaison carbone-hydrogène, un atome d'hydrogène est libéré. Cet atome est pris par une molécule d'accepteur d'hydrogène dont le rôle sera discuté plus loin. Il y a combinaison de l'acide acétique ainsi formé et du coenzyme A, un dérivé de l'acide pantothénique, une vitamine du groupe B, pour donner de l'acétyl coenzyme A (acétyl CoA).

L'acétyl CoA entre dans le cycle de l'acide citrique, un cycle fait de huit réactions chimiques successives qui sont accomplies par les enzymes de la matrice des mitochondries. Ce cycle peut être comparé à celui de la grande roue d'un parc d'attractions. Il faut garder présent à l'esprit le caractère très schématique de la

● FIGURE 2-9

Résumé simplifié de la glycolyse La glycolyse est la formation d'acide pyruvique à partir du glucose avec production nette de deux molécules d'ATP par molécule de glucose dégradée.





● FIGURE 2-10

Cycle de l'acide citrique. Cycle simplifié de l'acide citrique où l'on voit comment les deux carbones entrant dans le cycle avec l'acétyl CoA sont en fin de compte convertis en CO₂ ; l'acide oxaloacétique, accepteur de l'acétyl CoA, est régénéré à la fin du cycle. Il faut aussi noter la libération d'hydrogène en des points précis du cycle. Ces hydrogènes se lient aux transporteurs d'hydrogène NAD et FAD et sont pris en charge ultérieurement par la chaîne de transport des électrons. Une molécule d'ATP est produite pour chaque molécule d'acétyl CoA entrant dans le cycle de l'acide citrique soit un total de deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose métabolisée.

● figure 2-10. Dans le cycle des réactions biochimiques représentées, les molécules ne se déplacent pas réellement. Au sommet de la grande roue, l'acétyl CoA à deux carbones s'installe dans le siège déjà occupé par l'acide oxalo-acétique à quatre carbones. Ces deux molécules donnent naissance à l'acide citrique à six carbones et le voyage autour du cycle de l'acide citrique débute (ce cycle porte aussi le nom de cycle de Krebs, en l'honneur de son principal découvreur, Sir Hans Krebs, ou de cycle des acides tricarboxyliques parce que l'acide citrique contient trois groupes carboxyles). Tandis que le siège parcourt le cycle, des enzymes de la matrice modifient légèrement la molécule qui l'occupe. Ceci a d'importantes conséquences :

1. Deux des six atomes de carbone de l'acide citrique sont expulsés « pendant le trajet » pour redonner l'acide oxalo-acétique à quatre carbones, qui est à nouveau disponible à l'entrée du cycle pour accueillir l'acétyl CoA et repartir pour un nouveau tour.
2. Les atomes de carbone libérés, qui faisaient initialement partie de l'acétyl CoA admis dans le cycle, sont convertis en deux molécules de CO_2 . Ce CO_2 , de même que celui produit lors de la formation d'acide acétique à partir de l'acide pyruvique, quitte la matrice de la mitochondrie puis la cellule pour gagner le sang. Celui-ci le transporte aux poumons d'où il est éliminé vers l'atmosphère grâce à la ventilation pulmonaire. L'oxygène, qui a contribué à la formation du CO_2 à partir des atomes de carbone libérés, ne provient pas directement de l' O_2 moléculaire fourni par la respiration mais des molécules participant aux réactions décrites.
3. Des atomes d'hydrogène sont aussi chassés hors du cycle et ceci en quatre endroits. Ils sont captés par deux accepteurs d'hydrogène, le nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD) et le flavine-adénine-dinucléotide (FAD), dérivés de vitamines du groupe B, la niacine et la riboflavine, respectivement. Ces composés sont ainsi réduits en NADH et FADH_2 .
4. Une molécule d'ATP supplémentaire est formée par molécule d'acétyl CoA. Comme chaque molécule de glucose donne naissance à deux molécules d'acide acétique, ce qui permet deux révolutions du cycle de l'acide citrique, il y a production de deux molécules supplémentaires d'ATP par molécule de glucose. À ce stade, la cellule n'a pas fait un grand profit d'énergie. Mais le cycle de l'acide citrique est important pour préparer l'entrée des transporteurs d'hydrogène dans l'étape suivante, la chaîne de transport des électrons qui produit beaucoup plus d'ATP que le cycle lui-même.

CHAÎNE DE TRANSPORT DES ÉLECTRONS

Une grande quantité d'énergie est toujours emmagasinée dans les atomes d'hydrogène qui contiennent des électrons à fort niveau énergétique. La rentabilité vient de l'entrée du NADH et du FADH_2 dans la chaîne de transport des électrons qui consiste en une série de transporteurs d'électrons portés par les crêtes de la membrane interne des mitochondries (● figure 2-11). Les électrons à haute énergie sont extraits de l'hydrogène du NADH et du FADH_2 et sont transférés successivement aux transporteurs d'électrons ce qui redonne du NAD et du FAD prêts à accepter à nouveau les atomes d'hydrogène libérés au cours de la glycolyse et du cycle de l'acide citrique. Les molécules de transporteurs d'électrons sont disposées en ordre dans la membrane interne de sorte que le niveau énergétique des électrons tombe à chaque

étape. NAD et FAD servent donc de lien entre le cycle de l'acide citrique et la chaîne de transport des électrons.

Les transporteurs d'électrons sont disposés en ordre sur la membrane interne de sorte que les électrons, initialement à haute énergie, avancent progressivement dans la suite de réactions en perdant de l'énergie à chaque étape. Finalement, les électrons sont transférés à l'oxygène moléculaire (O_2) provenant de l'air inspiré. Les électrons liés à l' O_2 ont le plus faible niveau énergétique. L'oxygène prélevé dans l'atmosphère par la respiration entre dans les mitochondries où il est le dernier maillon de la chaîne de transporteurs d'électrons. Cet oxygène, dont la charge est négative (puisque'il a gagné des électrons) se combine avec des ions hydrogène (dont la charge est positive parce qu'ils ont perdu des électrons à l'entrée dans la chaîne de transport des électrons) pour former de l'eau (H_2O).

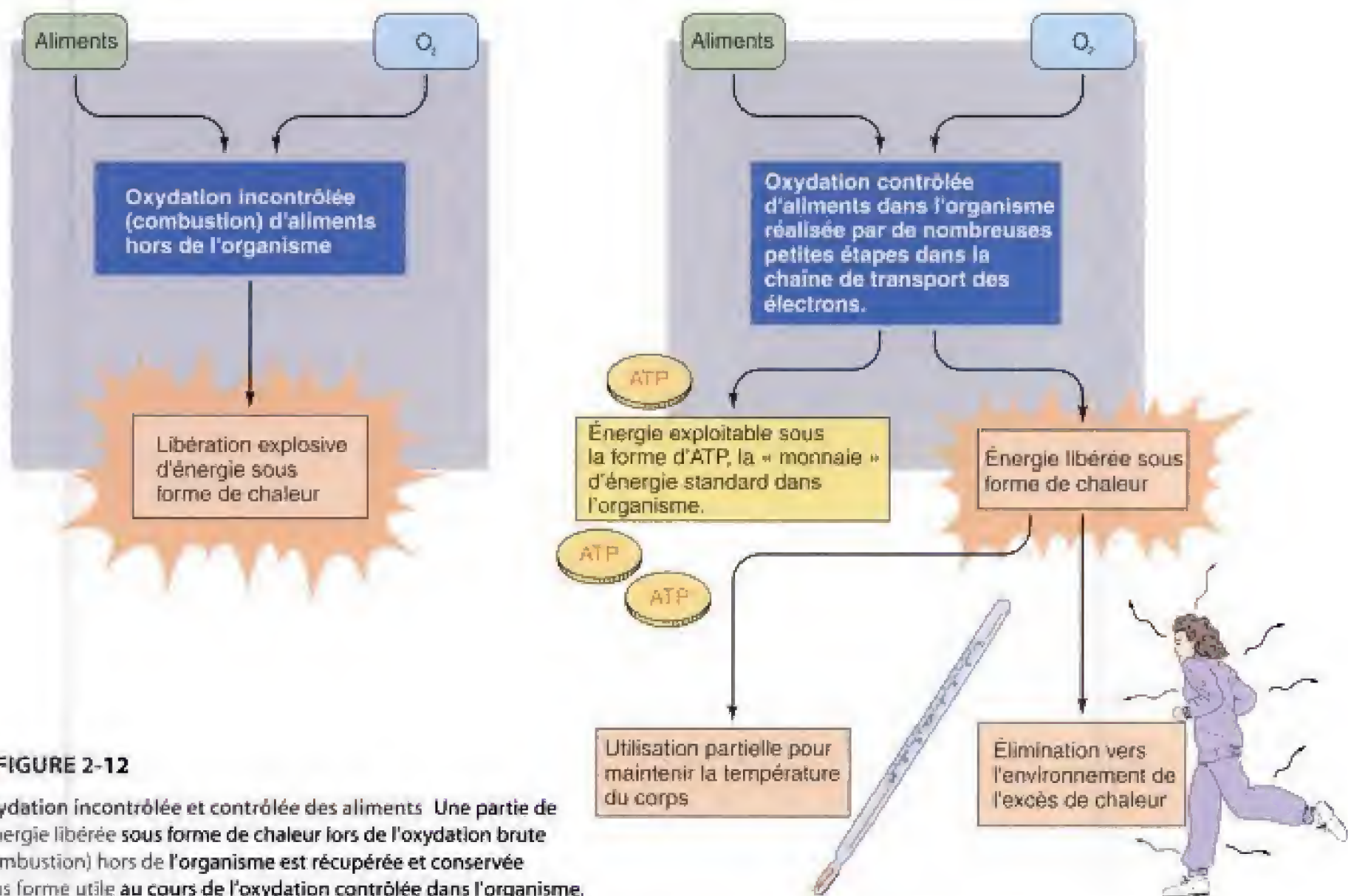
De l'énergie est libérée par les électrons au long de leur chaîne de transport. Une partie de l'énergie est dissipée sous forme de chaleur mais la plus grande partie est exploitée par les mitochondries pour produire de l'ATP. L'énergie libérée par les électrons au fur et à mesure qu'ils en perdent active en plusieurs étapes l'enzyme ATP-synthase qui est située à la surface de la membrane interne. L'activation de l'ATP-synthase convertit $\text{ADP} + \text{P}_i$ en ATP avec la production de 32 molécules supplémentaires d'ATP par molécule de glucose ainsi exploitée. L'ATP est ensuite transportée hors des mitochondries vers le cytosol pour être utilisée comme source d'énergie par la cellule.

L'exploitation de l'énergie en une forme utilisable au fur et à mesure que les électrons perdent de l'énergie est analogue à la transformation en énergie électrique de l'énergie d'une chute d'eau. Parce que l' O_2 est utilisé au cours de cette étape finale de la conversion d'énergie au moment de la combinaison du P_i et de l'ATP, elle porte le nom de phosphorylation oxydative. La chaîne de transport des électrons est aussi appelée *chaîne respiratoire* car elle est cruciale pour la respiration cellulaire, un terme qui fait référence à l'oxydation intracellulaire des produits provenant des aliments.

De prime abord, l'ensemble des étapes qui mènent à la phosphorylation oxydative pourrait paraître inutilement compliqué. Pourquoi ne pas simplement oxyder, « brûler » les molécules de nutriment pour obtenir de l'énergie ? Quand l'oxydation a lieu hors de l'organisme toute l'énergie contenue dans les molécules d'aliments est libérée de façon explosive (● figure 2-12). Dans l'organisme, l'oxydation se fait par petites étapes de sorte que l'énergie chimique des nutriments peut être commodément stockée sous une forme utilisable par la cellule. Grâce à ses mitochondries, la cellule peut transférer l'énergie chimique des nutriments dans les liaisons chimiques de l'ATP de sorte que la fraction de l'énergie convertie en chaleur est beaucoup moins grande qu'en cas de combustion. La chaleur produite n'est pas seulement de l'énergie gaspillée ; elle sert à maintenir la température du corps et l'excédent est éliminé vers l'environnement.

■ La cellule produit plus d'énergie en aérobie qu'en anaérobie

La cellule est un meilleur convertisseur d'énergie quand elle dispose d'oxygène (● figure 2-13). En anaérobie (c'est-à-dire en cas de carence en O_2), la dégradation du glucose ne va pas au-delà de la glycolyse. Il faut se souvenir que la glycolyse a lieu dans le



● **FIGURE 2-12**

Oxydation incontrôlée et contrôlée des aliments Une partie de l'énergie libérée sous forme de chaleur lors de l'oxydation brute (combustion) hors de l'organisme est récupérée et conservée sous forme utile au cours de l'oxydation contrôlée dans l'organisme.

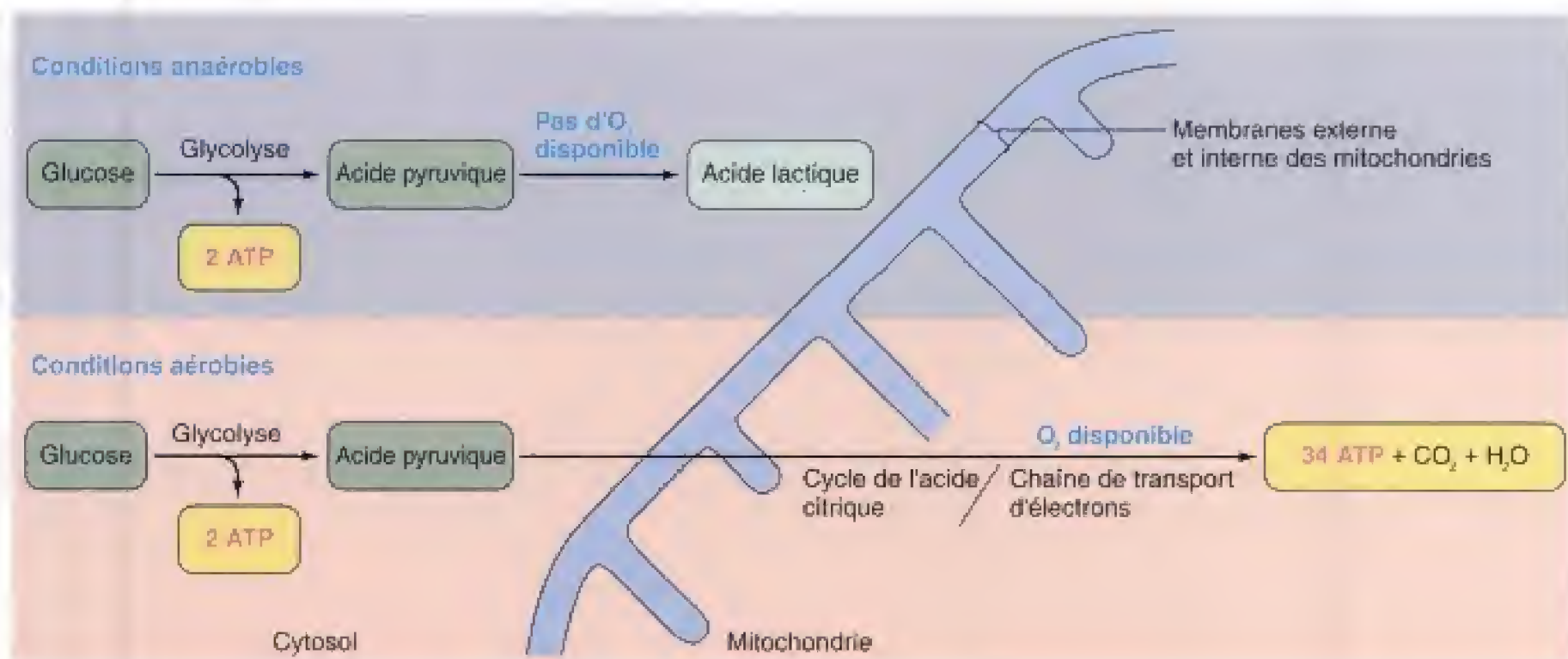
(acides gras) et en cas de nécessité des protéines (acides aminés) peuvent aussi entrer à des étapes spécifiques de la chaîne de réactions pour fournir finalement de l'énergie. Les acides aminés servent habituellement à la synthèse de protéines mais peu-

vent être utilisés pour la production d'énergie quand il n'y a pas suffisamment de glucose et de lipides disponibles (Chapitre 17).

Il convient de prendre note du fait que les oxydations qui ont lieu dans les mitochondries fournissent de l'énergie à la dif-

● **FIGURE 2-13**

Comparaison de la production d'énergie en conditions aérobie et anaérobie En condition anaérobie deux molécules seulement d'ATP sont produites par molécule de glucose dégradée au lieu de trente-six en conditions aérobies.



L'exercice aérobie (« avec oxygène ») met en jeu d'importants groupes musculaires et est exécuté à une intensité suffisamment faible et durant un temps assez long pour que la voie prépondérante du métabolisme des substrats énergétiques — les combustibles — aboutisse à la production d'ATP grâce au cycle de l'acide citrique et à la chaîne de transport des électrons. L'exercice aérobie peut durer de quinze à vingt minutes, sans interruption. Les exercices brefs à très forte intensité, comme l'haltérophilie et le sprint court qui durent une poignée de secondes, utilisent exclusivement l'énergie stockée dans les muscles et la glycolyse ; ce sont les exercices anaérobies (« sans oxygène »).

Le risque d'hypertension artérielle (pression sanguine trop forte) et de maladie coro-

naire (obstruction des artères nourricières du cœur) augmente avec la sédentarité. Pour réduire ces risques, les médecins du sport recommandent la pratique d'exercice aérobie au moins trois fois par semaine pendant vingt minutes à une heure. On a montré récemment que le même bénéfice pour la santé est obtenu que l'exercice soit fait d'un seul tenant ou consiste en plusieurs exercices de plus courte durée. Ceci est une heureuse nouvelle car de nombreux sujets respectent plus facilement un programme d'exercices de brève durée répartis dans la journée.

L'intensité de l'exercice doit atteindre un certain pourcentage de la capacité maximale d'exercice du sujet. Le plus facile pour choisir l'intensité appropriée de l'exercice et la contrôler est de se fonder sur la fréquence

cardiaque. On estime que la fréquence cardiaque maximale est obtenue en soustrayant de 220 l'âge du sujet exprimé en années. On tire un bénéfice appréciable de l'exercice aérobie si celui-ci est effectué avec une fréquence cardiaque comprise entre 70 et 80 % de la fréquence maximale estimée. À titre d'exemple, celle-ci est de 200 par minute chez un sujet âgé de 20 ans. Si cette personne fait trois fois par semaine un exercice aérobie à une intensité telle que la fréquence cardiaque soit de 140 à 160 par minute, on peut s'attendre à ce que la capacité maximale d'exercice augmentera et que le risque de maladie cardio-vasculaire sera réduit.

férence de celles qui ont lieu dans les peroxysomes. Les deux organites utilisent bien de l'O₂ mais dans un but différent.

■ L'énergie stockée dans l'ATP est employée pour des synthèses, des transferts de matières et du travail mécanique

Une fois formé, l'ATP est transporté hors des mitochondries et devient disponible comme source d'énergie dans la cellule.

Les activités de la cellule pour lesquelles de l'énergie est nécessaire appartiennent à trois classes principales :

1. *La synthèse de nouveaux composés chimiques* par exemple celle de protéines par le réticulum endoplasmique. Certaines cellules, notamment celles qui ont une forte activité sécrétoire, consomment pour ces synthèses jusqu'à 75 % de l'ATP qu'elles produisent.
2. *Les transports membranaires*, par exemple le transfert sélectif de molécules dans le tubule rénal au cours de la formation de l'urine. Les cellules rénales utilisent jusqu'à 80 % de leur ATP pour faire fonctionner ces mécanismes de transport membranaire sélectif.
3. *Le travail mécanique* comme la contraction du cœur pour le pompage du sang ou celle des muscles squelettiques pour soulever un poids. Ceci nécessite énormément d'ATP.

En raison de la forte consommation d'énergie nécessaire à ces activités, il y a production de beaucoup d'ADP. Ces molécules d'ADP appauvries en énergie entrent dans la mitochondrie pour être « rechargées » au cours de la phosphorylation oxydative et être recyclées dans le cytosol sous forme d'ATP riche en énergie. Une même molécule d'ATP/ADP peut faire des milliers d'allers et retours chaque jour pour fournir de l'énergie et se recharger.

La très forte demande d'ATP fait que la glycolyse seule est insuffisante et inefficace comme source d'énergie pour les cellules. S'il n'y avait pas de mitochondries, qui sont le siège de la machinerie de la phosphorylation oxydative, la capacité énergétique de notre organisme serait très limitée. Toutefois, la glycolyse approvisionne quelque peu les cellules en ATP en conditions

anaérobies. Ce mécanisme est mis à profit par les muscles squelettiques lors d'à-coups d'exercice à très forte intensité durant lesquels l'apport de suffisamment d'oxygène pour la phosphorylation oxydative n'a pas le temps de prendre place (Ndt : En pareil cas, une dette d'oxygène est contractée et l'énergie consommée en anaérobie sera, secondairement, reconstituée par un mécanisme aérobie : la dette d'oxygène sera remboursée).

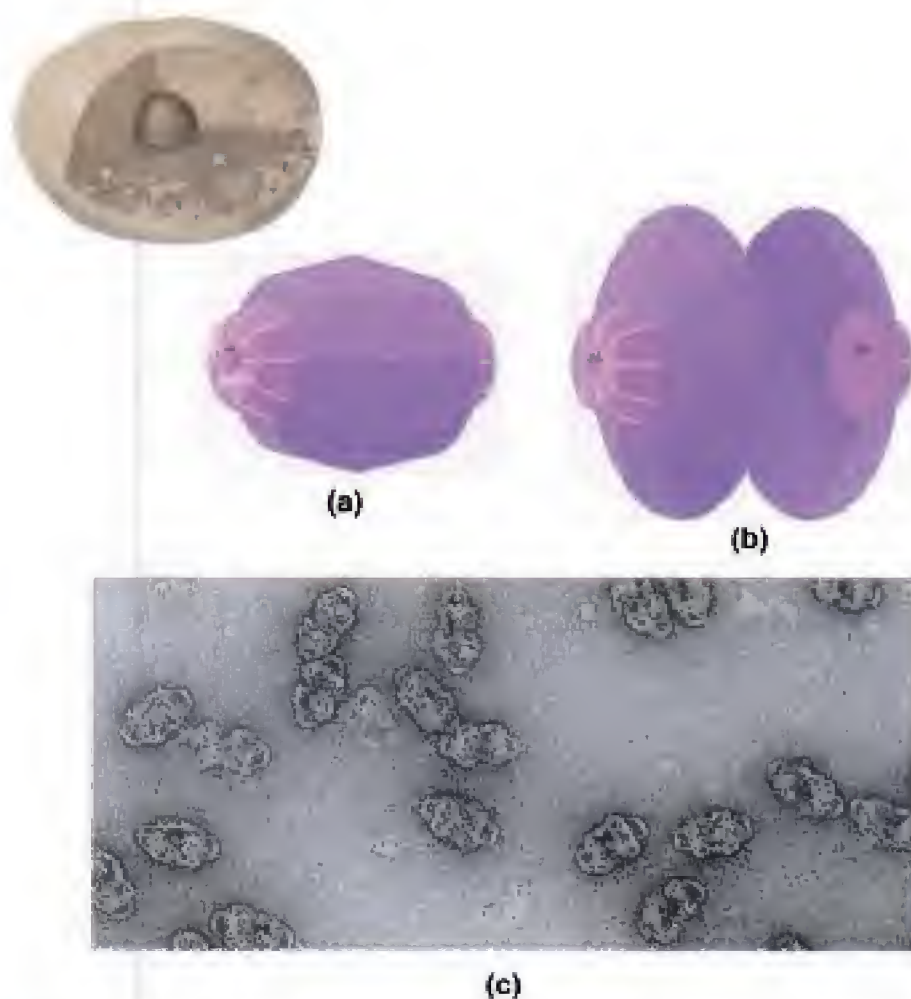
LES « VAULTS » COMME TRANSPORTEURS CELLULAIRES

Outre les cinq variétés d'organites bien connus, un sixième type d'organite, les « vaults » a été identifié il y a peu de temps.

■ Les « vaults » servent peut-être de véhicules de transport dans la cellule

Les « vaults » sont trois fois plus gros que les ribosomes et ont la forme de tonnelets octogonaux (● Figure 2-14a et c). Leur nom vient de ce que leurs multiples arceaux rappellent les voûtes (« vaults ») des cathédrales. Comme des tonneaux, leur intérieur est creux. Parfois ils sont ouverts et ressemblent à une fleur épanouie, chaque moitié du « vault » portant huit « pétales » fixés à un anneau central (● Figure 2-14b). Il peut y en avoir des milliers dans une cellule. Comment se fait-il que des organites aussi gros et nombreux n'aient pas été observés plus tôt ? La raison en est qu'ils ne sont pas visibles avec les techniques de coloration habituelles.

Leur forme octogonale fournit peut-être une indication sur leur rôle. Les pores de la membrane enveloppant le noyau sont également de forme octogonale ; on peut donc imaginer que les « vaults » sont des moyens de transport intracellulaires qui s'accrochent aux pores de la membrane nucléaire ou y pénètrent pour se charger en molécules synthétisées dans le noyau et les transporter vers leur destination dans la cellule. Selon des recherches en cours, les « vaults » sont bien des transporteurs entre le noyau



Dr. L. H. Bome/UCJA School of Medicine

● FIGURE 2-14

Vaults. (a) Représentation schématique d'un « vault », un organelle en forme de tonnelet octogonal que l'on croit être un transporteur d'ARN messager ou des sous-unités du ribosome du noyau vers les ribosomes du cytoplasme. (b) Représentation schématique d'un « vault » déplié de façon à montrer son intérieur creux. (c) Vue au microscope électronique de « vaults ».

et le cytoplasme mais la nature de ce qu'ils transportent n'a pas été déterminée avec certitude. Une possibilité est qu'ils transportent l'ARN messager du noyau vers les ribosomes où a lieu la synthèse des protéines. Une autre possibilité est qu'ils transportent les deux sous-unités du ribosome qui sont produites dans le noyau (cf. ● figure B-6) et qui sortent de celui-ci par un moyen inconnu pour gagner leur site d'action. Il est notable que l'intérieur des « vaults » ait la bonne taille pour accueillir les sous-unités du ribosome.

CYTOSOL : GEL CELLULAIRE

Le cytosol, qui occupe environ 55 % du volume des cellules, est le constituant semi-liquide du cytoplasme qui entoure les organelles. Son apparence amorphe en microscopie électronique donne l'impression erronée qu'il s'agit d'un milieu liquide homogène ; il s'agit en réalité d'une masse gélatineuse fortement organisée de composition et de consistance différentes entre divers endroits de la cellule. De plus, le *cytosquelette* dispersé dans le cytosol est fait de protéines qui forment un échafaudage responsable de la forme de la cellule, de l'infrastructure pour l'organisation de celle-ci et des divers mouvements cellulaires. Envisageons maintenant la fraction gélatineuse du cytosol avant de nous tourner vers le cytosquelette ultérieurement.

Le cytosol a un rôle important dans le métabolisme intermédiaire, la synthèse des protéines par les ribosomes et le stockage des nutriments

Trois grands types d'activité sont associés au composant gélatineux du cytosol : 1) la prise en charge du métabolisme intermédiaire par des enzymes ; 2) la synthèse des protéines par les ribosomes ; et 3) le stockage de graisses, de glycogène et de vésicules sécrétoires.

PRISE EN CHARGE DU MÉTABOLISME INTERMÉDIAIRE.

Par le terme **métabolisme intermédiaire** on entend l'ensemble important de réactions chimiques intracellulaires qui interviennent dans la dégradation, la transformation et la synthèse de petites molécules organiques comme les sucres simples, les acides aminés et les acides gras. Ces réactions sont fondamentales pour approvisionner la cellule en substrats où elle puisera l'énergie nécessaire à ses activités et pour lui fournir les matériaux bruts nécessaires à son entretien, à son activité et à sa croissance. La totalité du métabolisme intermédiaire a lieu dans le cytoplasme et pour l'essentiel dans le cytosol. Des milliers d'enzymes, qui interviennent dans la glycolyse et dans d'autres voies du métabolisme intermédiaire, sont localisés dans le cytosol.

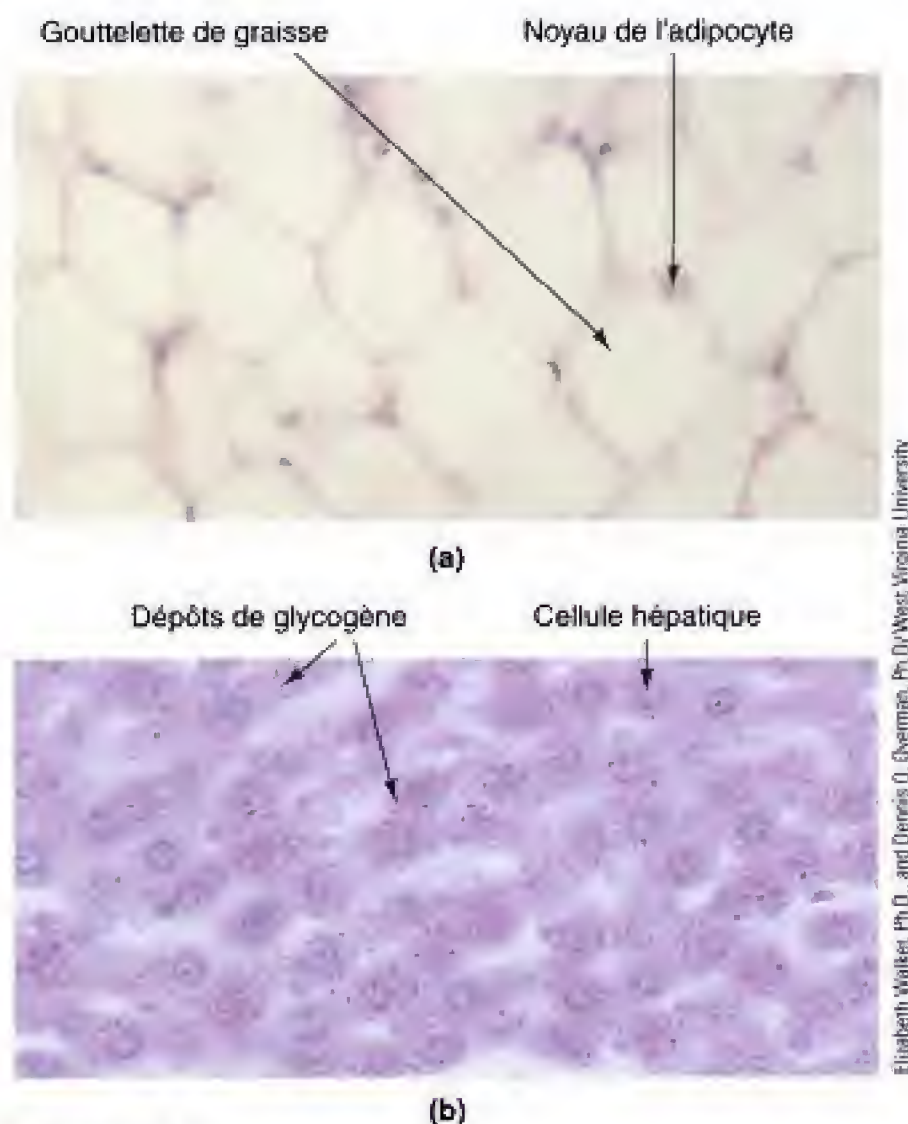
SYNTHÈSE DES PROTÉINES PAR LES RIBOSOMES.

Les ribosomes libres dispersés dans la cellule synthétisent les protéines utilisées dans le cytosol même. Il faut se souvenir que, à l'opposé, les ribosomes du RE granuleux synthétisent les protéines destinées à la sécrétion et à la formation de nouveaux constituants cellulaires.

STOCKAGE DES GRAISSES ET DU GLYCOGÈNE ET VÉSICULES DE SÉCRÉTION

Les nutriments, qui ne sont pas utilisés immédiatement pour la production d'ATP, sont stockés dans la cellule sous une forme qui les rend visibles en microscopie optique. Les amas, qui ne sont pas définitifs, de matériaux stockés sont appelés des **inclusions** et existent ou non selon le type de cellule et les circonstances. Les graisses sont les plus importants des matériaux stockés. De petites gouttelettes de graisse sont visibles dans le cytosol de diverses cellules. Dans le **tissu adipeux** spécialisé dans le stockage des graisses, celles-ci sont contenues dans une grosse gouttelette qui occupe la quasi totalité du cytosol (● figure 2-15a). L'autre produit stocké est le **glycogène** visible sous forme de granules ou de grappes dans le cytosol (● figure 2-15b). La capacité de stockage du glycogène est différente selon les cellules ; c'est dans les cellules du foie et du muscle qu'elle est la plus importante. Quand les cellules n'ont pas à leur disposition de nutriments pour alimenter le cycle de l'acide citrique et la chaîne de transport des électrons, le glycogène et les graisses stockés sont scindés respectivement en glucose et en acides gras qui deviennent disponibles pour la production d'énergie dans la machinerie des mitochondries. Un adulte normal dispose d'assez de glycogène pour les activités d'une journée normale et d'assez de graisses pour la fourniture d'énergie durant deux mois.

Les vésicules sécrétoires formées et conditionnées par le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi restent également dans le cytosol jusqu'au signal qui commande la libération de leur contenu vers l'extérieur. Les vésicules de transport et celles d'endocytose se déplacent dans le cytosol.



Elizabeth Walker, Ph.D., and Dennis O. Gherman, Ph.D./West Virginia University

● FIGURE 2-15

Inclusions. Vue en microscopie optique (a) de lipides stockés dans un adipocyte ; (b) de glycogène stocké dans une cellule hépatique (hépatocyte). Les granules colorés en rouge sont des dépôts de glycogène dans le cytosol.

LE CYTOSQUELETTE : « SQUELETTE ET MUSCLE » DE LA CELLULE

Un « échafaudage » intracellulaire est indispensable pour que les différents constituants de cellules, dont la forme, la taille, la complexité et la spécialisation différent, soient arrangés de façon organisée et pour que leurs mouvements ne se fassent pas n'importe comment. C'est le rôle du cytosquelette, le réseau complexe de protéines qui est l'« appareil musculo-squelettique » de la cellule.

Ce réseau perfectionné complexe comporte trois composants distincts : 1) les *microtubules* ; 2) les *microfilaments* et 3) les *filaments intermédiaires*. Ces différents composants sont solidaires et agissent de façon coordonnée pour accomplir certaines fonctions intégrées de la cellule. À cause de la complexité du réseau et de la variété de ses rôles, ses différents constituants sont étudiés séparément. Leurs fonctions ainsi que celles de toutes les autres structures cellulaires sont résumées dans le ▲ tableau 2-1 où sont mis en exergue les constituants du cytoplasme.

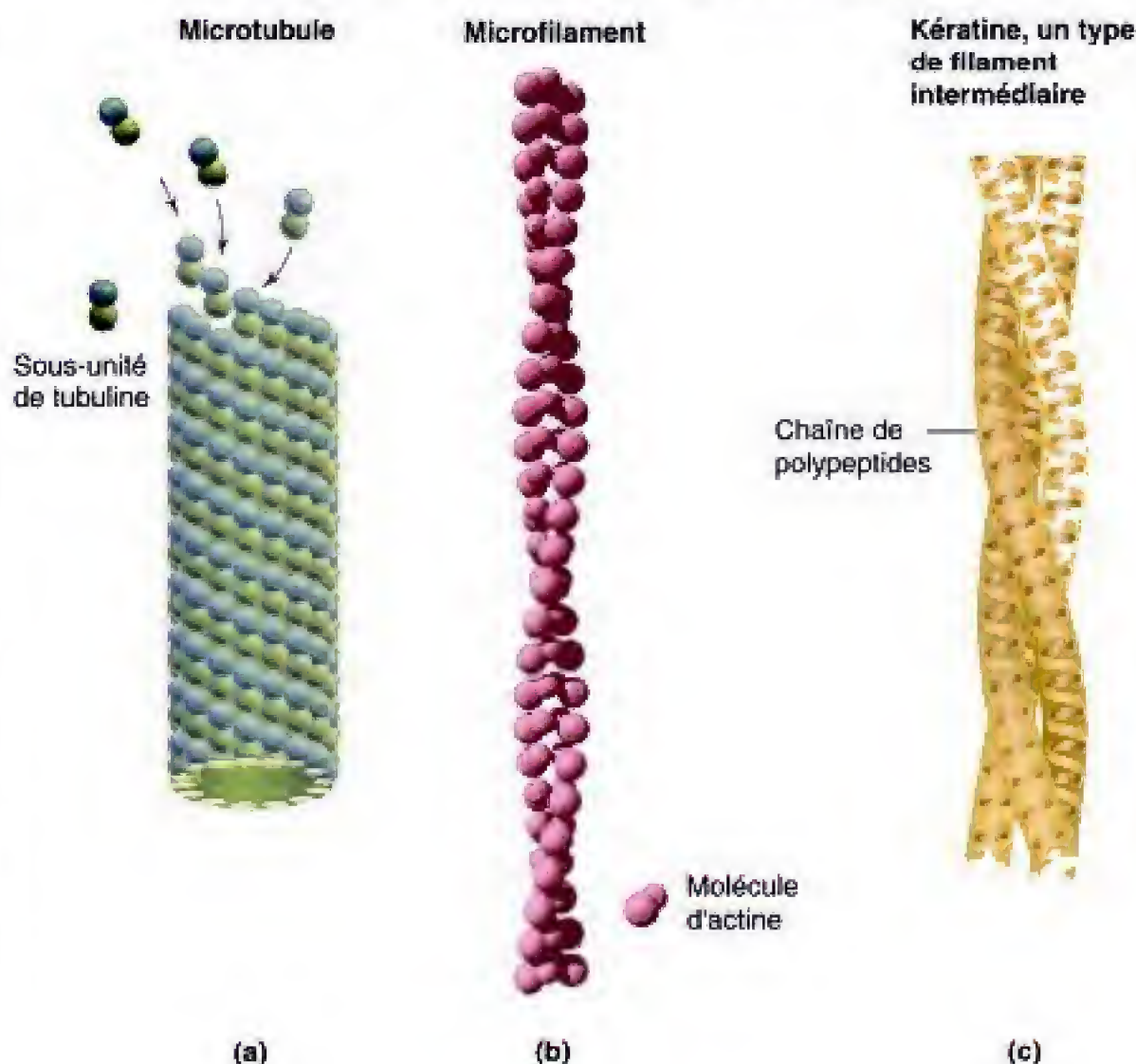
■ Les microtubules contribuent à la forme irrégulière de la cellule et à certains de ses mouvements complexes

Les *microtubules* sont les plus gros éléments du cytosquelette. Ce sont des tubes creux, fins, allongés, non ramifiés constitués essentiellement d'une protéine globuleuse, la *tubuline* (● figure 2-16a). Ils ont un rôle essentiel dans le maintien de la forme irrégulière de certaines cellules comme celle des cellules nerveuses dont le prolongement axonal peut atteindre un mètre de long entre le corps cellulaire, dont il naît dans la moelle épinière, et sa terminaison dans un muscle (● Figure 4-9, p. 79). Ce sont les microtubules qui stabilisent le prolongement axonal en association avec des filaments intermédiaires spécialisés.

Le rôle des microtubules est également important pour coordonner de nombreuses activités motrices des cellules, y compris : (1) le transport de vésicules sécrétoires d'une région à l'autre de la cellule ; (2) la répartition des chromosomes pendant la division cellulaire grâce à la formation du fuseau mitotique ; (3) les mouvements des prolongements spécialisés des cellules comme les cils et les flagelles. Les microtubules sont la structure fonctionnelle dominante de ces prolongements spécialisés dans la mobilité.

● FIGURE 2-16

Constituants du cytosquelette. (a) Les microtubules, les plus gros éléments du cytosquelette sont de longs tubes creux formés par deux variétés légèrement différentes de molécules de tubuline. (b) La plupart des microfilaments, les plus petits éléments du cytosquelette sont constitués de deux chaînes de molécules d'actine enroulées l'une autour de l'autre. (c) Les filaments intermédiaires, présents dans la peau, sont constitués de trois chaînes de polypeptides enroulées les unes sur les autres. La composition des filaments intermédiaires de dimension intermédiaire entre celle des microtubules et des microfilaments, varie selon le type de cellules.



▲ **TABLEAU 2-1**

Structure et fonctions des cellules : résumé

COMPOSANT DE LA CELLULE	NOMBRE PAR CELLULE	STRUCTURE	FONCTION
Membrane plasmique	1	Double couche de liquide parsemée de protéines et comportant une petite quantité de sucres	Barrière sélective entre le contenu de la cellule et le milieu extracellulaire ; contrôle de ce qui entre dans la cellule et en sort
Noyau	1	ADN et protéines spécialisées enveloppés dans une membrane à deux couches	Centre de contrôle de la cellule dans lequel est stockée l'information génétique <ul style="list-style-type: none"> • Code la synthèse des protéines structurales et enzymatiques qui font la spécificité de la cellule • Sert de patron pour la réplication cellulaire
Cytoplasme			
Organites			
<i>Réticulum endoplasmique</i>	1	Réseau étendu de tubules et de saccules aplatis ayant pour paroi une membrane partiellement parsemée de ribosomes	Formation de membrane cellulaire et d'autres constituants de la cellule et des produits de sécrétion
<i>Appareil de Golgi</i>	1 à plusieurs centaines	Ensemble de saccules aplatis à paroi membraneuse	Modification, conditionnement et adressage des protéines nouvellement synthétisées
<i>Lysosomes</i>	300 en moyenne	Saccules ayant pour paroi une membrane et contenant des enzymes hydrolytiques	Système digestif de la cellule détruisant les matériaux indésirables comme les corps étrangers et les débris cellulaires
<i>Peroxisomes</i>	200 en moyenne	Saccules ayant pour paroi une membrane et contenant des enzymes oxydants	Détoxification
<i>Mitochondries</i>	100-2 000	Corpuscules ronds ou ovales entourés par une membrane double, la membrane interne formant des crêtes qui font saillie dans la matrice interne	Production d'énergie ; principal site de production d'ATP ; contenant les enzymes du cycle de l'acide citrique et de la chaîne de transport d'électrons
« Vaults »	Milliers	En forme de tonnelets creux octogonaux	Transporteurs intracellulaires entre le noyau et le cytoplasme
Cytosol : gel cellulaire			
<i>Enzymes du métabolisme intermédiaire</i>	Nombreux	Dispersés dans le cytosol	Catalyse des réactions chimiques intracellulaires portant sur la dégradation, la synthèse et la transformation des petites molécules organiques
<i>Ribosomes</i>	Nombreux	Grains d'ARN et de protéines solidaires du réticulum endoplasmique rugueux ou pour certains libres dans le cytoplasme	Atelier de synthèse des protéines
<i>Inclusions</i>	Variable	Grains de glycogène, gouttelettes de graisses	Stockage de nutriments en excès
<i>Vésicules de sécrétion, de transport et d'endocytose</i>	Variable	Produits synthétisés par la cellule ou captés par elle enveloppés dans une membrane ; formations transitoires	Transport et/ou stockage des substances à exporter, déplacer ou faire entrer dans la cellule, respectivement
Cytosol : Cytasquelette			
<i>Microtubules</i>	Nombreux	Longs tubules creux faits de molécules de tubuline	Conservation de la forme de la cellule et coordination des mouvements complexes de la cellule
<i>Microfilaments</i>	Nombreux	Chaînes de molécules d'actine enroulées en hélices associées à des microfilaments de myosine dans les cellules musculaires	Rôle primordial dans différents systèmes contractiles, tuteur des microvillosités
<i>Filaments intermédiaires</i>	Beaucoup	Protéines filamenteuses de forme irrégulière	Contribution à la résistance aux contraintes mécaniques

Les cils sont nombreux formant une sorte de chevelure à la surface de la cellule tandis que le **flagelle** est unique et long formant comme un fouet. Même s'ils font saillie, les cils et le flagelle sont des structures intracellulaires ; en effet ils sont recouverts par la membrane cellulaire. Les cils battent dans le même sens un peu comme les rames des équipiers d'un bateau. Dans l'espèce humaine des cellules ciliées stationnaires tapissent les voies aériennes, l'oviducte de l'appareil génital féminin et les cavités remplies de liquide des ventricules cérébraux. Le battement coordonné des milliers de cils de l'épithélium respiratoire contribue à éliminer hors des voies aériennes les poussières et les particules étrangères inhalées (● figure 2-17). Dans le tractus génital féminin, l'action des cils contribue à l'entrée de l'ovocyte libéré par l'ovaire au moment de l'ovulation dans l'oviducte et le conduit le long de celui-ci jusqu'à l'utérus. Dans les ventricules cérébraux, les cellules ciliées produisent le liquide céphalo-rachidien qui s'écoule dans les ventricules et autour du cerveau et de la moelle épinière, entourant ces structures fragiles et formant un coussin amortisseur autour d'elles.

Les seules cellules humaines ayant un flagelle sont les spermatozoïdes. Les mouvements de fouet du flagelle sont responsables du déplacement des spermatozoïdes dans leur environnement (cf. ● figure 18-6, p. 593). Ceci est particulièrement important pour qu'un spermatozoïde pénètre dans l'ovule pour le féconder.

■ Les microfilaments sont importants pour les systèmes contractiles et comme tuteurs

Les microfilaments sont les plus petits constituants du cytosquelette visibles avec un microscope optique. Les plus courants dans les cellules sont les microfilaments d'actine, une protéine qui, de même que la tubuline, est de forme globuleuse. À l'opposé de celle-ci qui forme un tubule creux, l'actine s'assemble en deux microfilaments torsadés l'un autour de l'autre comme le feraient deux rangs de perles (● figure 2-16b). Dans les cellules musculaires, une protéine différente, la myosine forme d'autres microfilaments. Dans la plupart des cellules la myosine est moins

abondante et n'est pas disposée en filaments aussi bien individualisés.

Les microfilaments ont au moins deux rôles : (1) ils jouent un rôle essentiel dans les systèmes contractiles de différentes cellules et (2) ce sont des tuteurs de certains prolongements particuliers des cellules.

MICROFILAMENTS DES SYSTÈMES CONTRACTILES CELLULAIRES

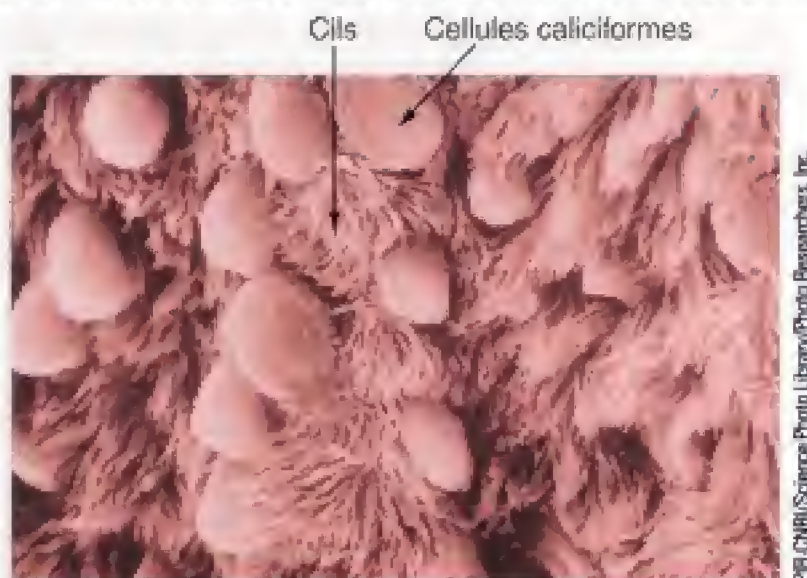
Le plus évident, le mieux caractérisé et le mieux compris des systèmes contractiles cellulaires est celui des cellules musculaires. Celles-ci contiennent de nombreux filaments d'actine et de myosine qui produisent la contraction en glissant les uns par rapport aux autres en utilisant l'ATP comme source d'énergie. Le glissement des microfilaments et la production de force utilisant l'énergie de l'ATP sont mis en action par une séquence d'événements électriques, biochimiques et mécaniques déclenchés quand le muscle reçoit l'instruction (stimuli) d'avoir à se contracter (détails dans le chapitre 8).

Des cellules autres que les cellules musculaires contiennent aussi des arrangements contractiles analogues. Par exemple, les **mouvements amiboïdes** des leucocytes (cellules blanches du sang), qui dépendent de l'activité de leurs filaments d'actine, utilisent un mécanisme semblable à celui qui permet aux amibes de se mouvoir dans leur environnement. Quand elle rampe, la cellule forme des prolongements digitiformes, les *pseudopodes*, en avant d'elle en direction de la cible (● Figure 2-18). La cible, qui déclenche le mouvement amiboïde, peut être une nourriture proche dans le cas de l'amibe ou une bactérie dans celui d'un leucocyte. Les pseudopodes sont formés grâce à la formation et à la destruction de filaments d'actine. Au cours du mouvement amiboïde, les filaments d'actine s'allongent continuellement sur le front de progression par addition de nouvelles molécules. Le filament pousse vers l'avant la partie de la cellule qui forme le pseudopode. Simultanément, les molécules d'actine situées à l'arrière du filament se détachent et sont transférées à sa partie antérieure. Le filament ne s'allonge donc pas mais progresse par suite du transfert de molécules d'actine de l'arrière vers l'avant à la façon d'un tapis roulant. Les cellules avancent grâce à la répétition cyclique de formation de pseudopodes.

Les leucocytes sont les plus aptes à ramper des cellules de l'organisme. Ces cellules sortent des vaisseaux au niveau des capillaires et gagnent grâce à des mouvements amiboïdes les

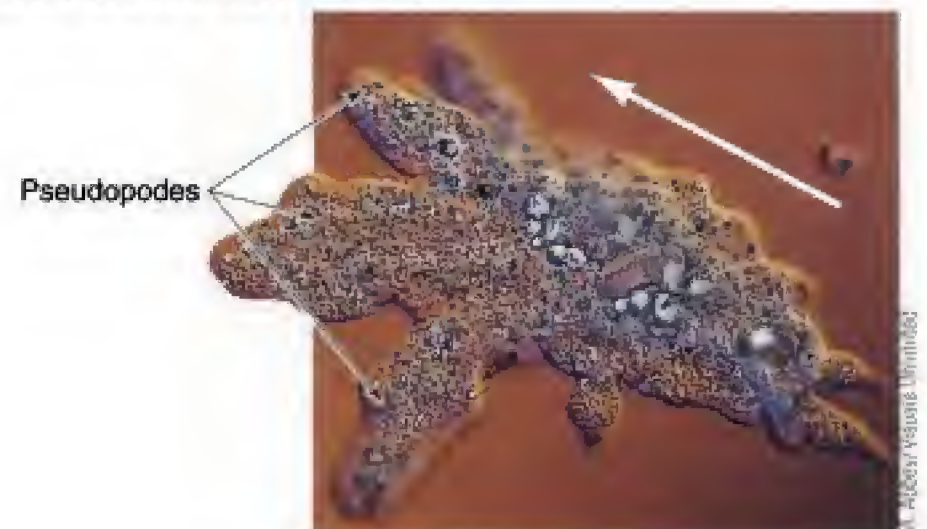
● FIGURE 2-17

Cils des voies aériennes. Vue en microscope électronique à balayage des cellules tapissant les voies aériennes humaines. Les voies aériennes sont tapissées par des cellules caliciformes qui sécrètent un épais mucus qui piège les particules inspirées, et de cellules épithéliales portant de nombreux cils. Les cils battent de façon synchronisée pour balayer les particules hors des voies aériennes.



● FIGURE 2-18

Mouvement amiboïde d'une amibe.



zones d'infection ou d'inflammation où ils capturent et détruisent les microorganismes et les débris cellulaires. De façon surprenante, on estime que la distance totale parcourue par tous les leucocytes de l'organisme dans leur activité de recherche et de destruction est de l'ordre de deux fois le tour de la terre.

MICROFILAMENTS COMME TUTEURS

Outre leur rôle dans les systèmes contractiles des cellules, les filaments d'actine en ont un deuxième. Ce sont les tuteurs de divers prolongements des cellules dont les plus courants sont les microvillosités. Les microvillosités sont de fins prolongements immobiles de la surface des cellules épithéliales tapissant le tube digestif et des tubules des reins. Une même cellule intestinale peut porter quelques milliers de microvillosités serrées les unes contre les autres comme les poils d'une brosse et issues de la face libre de la cellule. Cet aspect hérissé vaut aux microvillosités le nom de **bordure en brosse** (● figure 2-19). Leur présence augmente considérablement la surface utilisable pour le transfert de matière à travers la membrane cellulaire. Dans le cas de l'intestin grêle, les microvillosités augmentent considérablement la surface utilisable pour l'absorption des nutriments digérés. De même dans le tubule rénal, la bordure en brosse augmente la surface disponible pour récupérer des substances utiles passées dans l'urine primitive qui sont ainsi conservées par l'organisme plutôt qu'éliminées dans les urines. Des filaments d'actine parallèles reliés entre eux forment un tuteur rigide des microvillosités qui contribue à les garder intactes.

■ Les filaments intermédiaires sont importants dans les régions des cellules soumises à des contraintes mécaniques

Le diamètre des filaments intermédiaires est compris entre celui des microtubules et des microfilaments, d'où leur nom. Ils sont faits de protéines différentes selon les cellules et constitués de

● FIGURE 2-19

Microvillosités de l'intestin grêle. Vue au microscope électronique à balayage des microvillosités de la surface d'une cellule épithéliale de l'intestin grêle. (Tiré de R.G. Kessel et R.H. Kardon, *Tissues and Organs : A text. Atlas of Scanning Electron Microscopy*, W.H. Freeman, 1979, tous droits réservés)



R. G. Kessel and R. H. Kardon

molécules allongées de forme irrégulière. Ces protéines forment des fibres solides et durables qui sont des structures importantes dans les parties des cellules soumises à des contraintes externes mécaniques.

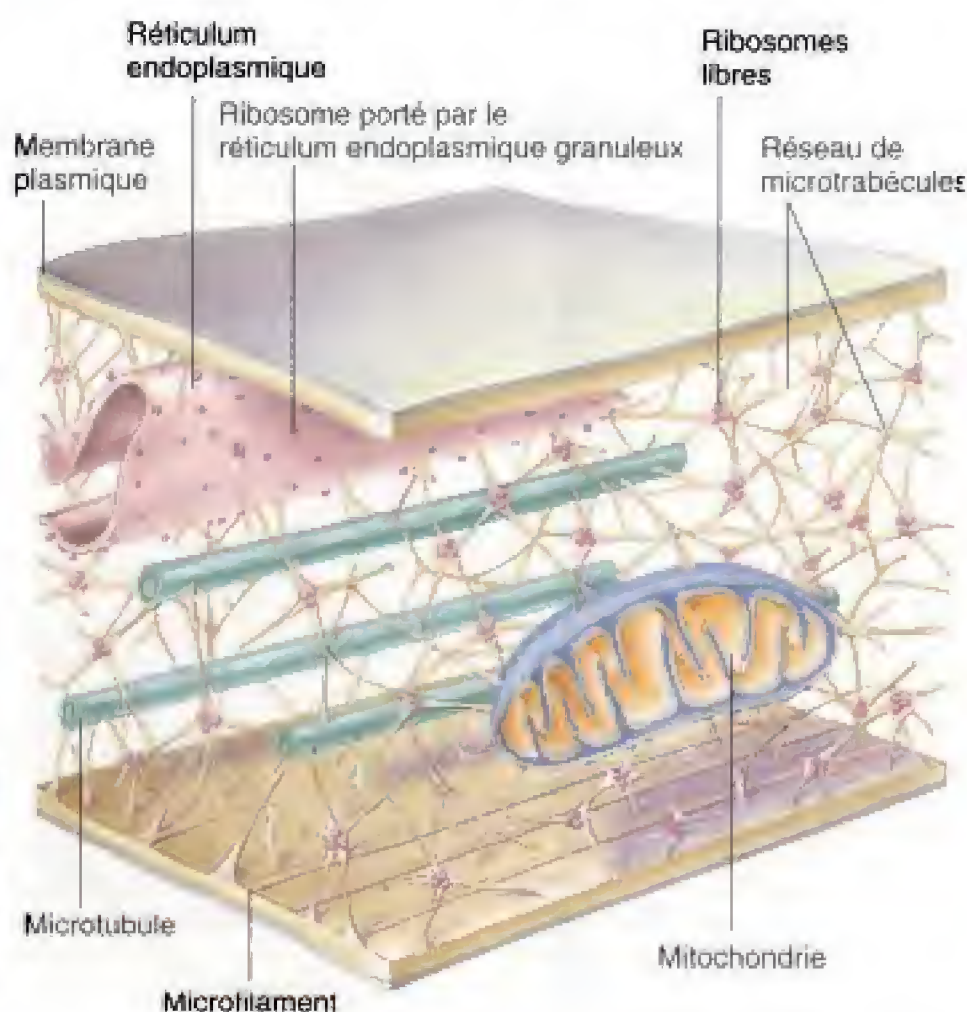
Les différents types de filaments intermédiaires sont adaptés à leur rôle de structure ou de résistance aux contraintes mécaniques. À titre d'exemple, les cellules de la peau contiennent un réseau irrégulier de filaments intermédiaires faits de kératine. Ces filaments intracellulaires sont reliés à des filaments extracellulaires qui attachent les cellules voisines entre elles ce qui réalise un réseau filamenteux qui est étendu à toute la peau et lui confère sa résistance. Quand les cellules superficielles de la peau meurent, leur robuste squelette de kératine demeure et forme une couche superficielle imperméable à l'eau. La kératine est aussi un constituant de la peau et des ongles.

■ Le cytosquelette est un tout intégré qui relie entre eux d'autres composants de la cellule.

En microscopie électronique à haut voltage, qui fournit une image en trois dimensions, on peut voir un réseau de filaments extrêmement fins, le **réseau micro-trabéculaire**, parcourant le cytoplasme et relié à la face interne de la membrane cellulaire. Pour certains biologistes, il s'agit d'un artéfact créé par la préparation du spécimen ; d'autres pensent que ce réseau réalise des interconnexions élaborées entre des composants du cytoplasme et des organites (● Figure 2-20). Dans l'ensemble, les éléments du cytosquelette et leurs interconnexions soutiennent la membrane cellulaire et sont responsables de la forme géométrique

● FIGURE 2-20

Rapports entre les éléments du microsquelette et les organites



particulière et de la rigidité de chacune des cellules. Cette charpente joue le rôle de « squelette » de la cellule.

De plus, nous avons vu que l'activité coordonnée des éléments du cytosquelette est responsable du parcours suivi par les transports et les multiples mouvements cellulaires servant ainsi de « muscle » de la cellule.



LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

C'est sur la coopération réussie des divers constituants de la cellule que repose la capacité de celle-ci à remplir les fonctions essentielles à sa propre survie ainsi que ses activités spécialisées qui contribuent, en fin de compte, à l'homéostasie. Pour le maintien de la vie, par exemple, il faut que les cellules produisent de l'énergie utilisable à partir des molécules de nutriments. L'énergie est fournie dans les cellules par un ensemble de réactions chimiques qui ont lieu dans le cytosol et les mitochondries.

En plus de leur rôle essentiel pour la survie des cellules, les organites et le cytosquelette participent à beaucoup des activités spécialisées des cellules qui contribuent à l'homéostasie. Voici quelques exemples :

- Les cellules nerveuses et endocrines produisent des messages chimiques dont dépendent des fonctions importantes pour l'homéostasie ; par exemple, ce sont des messagers chimiques produits par des cellules nerveuses qui stimulent les muscles

respiratoires responsables de la ventilation grâce à laquelle ont lieu les échanges d'O₂ et de CO₂ entre l'organisme et l'environnement. Ces messagers chimiques (neurotransmetteurs des cellules nerveuses et hormones des cellules endocrines) sont produits par le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi et libérés par exocytose par la cellule quand il le faut.

- La contraction des cellules musculaires est due au fait que des filaments très spécialisés du cytosquelette coulissent les uns sur les autres. De cette contraction dépendent beaucoup d'activités intervenant dans l'homéostasie comme : (1) les battements du cœur pompant le sang indispensable dans tout l'organisme ; (2) la mise en jeu des muscles squelettiques qui permettent au sujet de se procurer des aliments et (3) l'action des muscles de la paroi de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin qui fait progresser les aliments le long du tube digestif où ils sont transformés de façon à pouvoir être absorbés dans le sang et apportés aux cellules.
 - Certains leucocytes contribuent à la défense de l'organisme contre les infections en capturant et en détruisant grâce aux enzymes de leurs lysosomes des envahisseurs microbiens. Ces cellules patrouillent dans l'organisme grâce à des mouvements amiboïdes, une sorte de reptation, dus à l'assemblage et à la séparation coordonnées de molécules d'actine, l'un des éléments du cytosquelette.
- Lors de l'étude du fonctionnement des organes, systèmes ou appareils, il faut garder à l'esprit qu'il repose sur l'activité déquante des cellules qui les constituent.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

- L'organisation et la coopération complexes des différents constituants chimiques des cellules sont responsables des caractères uniques du vivant.
- Les cellules sont les matériaux de construction de l'organisme.

Observation des cellules (pp. 19-20)

- Les cellules sont trop petites pour être visibles à l'œil nu.
- Dès les études faites avec les premiers microscopes, on a appris que tous les tissus animaux et végétaux sont faits de cellules individuelles.
- On sait maintenant que la cellule est une structure très complexe, organisée en différents compartiments.

Généralités sur la structure de la cellule (pp. 20-21)

- Il y a dans la cellule trois grandes subdivisions : la membrane cellulaire (plasmique), le noyau et le cytoplasme
- La membrane plasmique entoure la cellule et sépare les liquides intracellulaire et extracellulaire
- Le noyau qui contient l'ADN, acide désoxyribonucléique, qui est le matériel génétique.
- Trois types d'ARN interviennent dans la synthèse des protéines codée par l'ADN : l'ARN messager, l'ARN ribosomal et l'ARN de transfert
- Le cytoplasme comprend le cytosol, une masse de type gélatineux parcourue par le cytosquelette, et les organites qui sont des structures organisées, entourées par une membrane.

- Il y a six types d'organites : réticulum endoplasmique, complexe de Golgi, lysosomes, peroxysomes, mitochondries et « vaults » (figure 2-1).

Réticulum endoplasmique et synthèses localisées (pp. 21-22)

- Le réticulum endoplasmique (RE) est un réseau de cavités entourées de membrane contenant du liquide
- Les rôles essentiels du RE sont la fabrication des protéines et des lipides utilisés pour (1) la sécrétion vers l'extérieur de produits particuliers comme des enzymes ou des hormones et (2) la production de nouveaux constituants cellulaires, membranes notamment.
- Il y a deux variétés de réticulum endoplasmique : le RE rugueux parsemé de ribosomes et le RE lisse qui en est dépourvu (figure 2-2).
- Les ribosomes du RE rugueux synthétisent les protéines qui sont transférées dans sa lumière et sont ainsi séparées du cytosol. De même les lipides produits dans la membrane du RE passent dans sa lumière.
- Les produits de synthèse passent du RE rugueux au RE lisse où ils sont conditionnés puis libérés dans des vésicules de transport.
- Les vésicules de transport sont formées par bourgeonnement de la membrane du RE lisse dont elles se détachent avec leur contenu en molécules de protéines et de lipides nouvellement synthétisés (figure 2-3).

Complexe de Golgi et exocytose (pp. 22-24)

- Les vésicules de transport se déplacent et fusionnent avec le complexe de Golgi qui est fait d'un empilement de saccules aplatis, entourés par une membrane (*figure 2-4*)
- Le complexe de Golgi a deux rôles : (1) parachever les molécules nouvellement synthétisées à l'état brut en provenance du réticulum endoplasmique où elles sont fabriquées ; et (2) trier les différentes molécules et les diriger vers leur destination intra- ou extracellulaire.
- Avant de se détacher du complexe de Golgi, une vésicule prend en charge un produit particulier qui a été parachevé dans les saccules du Golgi. La membrane de la vésicule contient des marqueurs d'accostage grâce auxquels la vésicule s'arrime et libère son contenu seulement à l'endroit approprié de la cellule.
- Dans les cellules sécrétrices, le complexe de Golgi empaquette les protéines destinées à être exportées hors de la cellule dans des vésicules sécrétoires qui sont libérées par exocytose à la suite d'une stimulation appropriée (*figures 2-3 et 2-5*).

Lysosomes et endocytose (pp. 24-26)

- Les lysosomes sont de petits saccules entourés par une membrane et contenant de très puissants enzymes hydrolytiques (digestifs) (*figure 2-6*).
- Ils sont le système digestif des cellules, détruisant les matériaux étrangers phagocytés comme les bactéries et les constituants vieillissants des cellules pour faire place à leurs remplaçants.
- Les matériaux extracellulaires destinés à être détruits par les lysosomes sont apportés dans la cellule par endocytose.
- Les trois variétés d'endocytose sont la pinocytose, l'endocytose dépendant d'un récepteur, et la phagocytose.

Peroxisomes et détoxification (p. 26)

- Les peroxysomes sont des saccules entourés de membrane contenant des enzymes oxydants très actifs (*figure 2-6*)
- Ils sont spécialisés dans des réactions d'oxydation y compris pour la détoxification de divers déchets et de matériaux étrangers entrés dans la cellule.

Mitochondries et production d'ATP (pp. 26-32)

- Les mitochondries, qui ont la forme de bâtonnets, sont la centrale énergétique des cellules. Elles contiennent les enzymes du cycle de l'acide citrique (dans la matrice) et de la chaîne de transport des électrons (dans les crêtes de la membrane interne de la mitochondrie) (*figure 2-8*). Conjointement, ces deux séries successives de réactions biochimiques convertissent efficacement l'énergie potentielle des molécules de nutriments en énergie utilisable stockée dans les molécules d'ATP (*figures 2-10 et 2-11*).
- Durant ce processus, connu sous le nom de *phosphorylation oxydative*, les mitochondries utilisent de l'oxygène moléculaire et

produisent de l'eau et du dioxyde de carbone comme sous-produits.

- La conversion de l'énergie potentielle des nutriments dans la cellule est plus efficace quand de l'oxygène est disponible. En conditions anaérobies, la cellule produit seulement deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose utilisée par la glycolyse qui a lieu dans le cytosol (*figure 2-9*). En conditions aérobies (avec O_2), les mitochondries poursuivent la dégradation des produits de la glycolyse avec production de 34 molécules supplémentaires d'ATP par molécule de glucose consommée (*figure 2-13*).
- Les cellules utilisent l'ATP comme source d'énergie pour la synthèse de nouvelles substances, les transports membranaires et le travail mécanique.

« Vaults » comme transporteurs dans la cellule (pp. 32-33)

- Les « vaults », qui ont été découverts récemment, ont la forme de tonnelets octogonaux (*figure 2-14*).
- Leur taille et leur forme sont les mêmes que celles des pores de la membrane nucléaire. Ce sont peut-être des transporteurs intracellulaires qui accostent aux pores nucléaires et y chargent une cargaison à transporter hors du noyau.
- L'hypothèse préférée est qu'ils transportent de l'ARN messager ou des sous-unités du ribosome du noyau vers les sites de synthèse des protéines.

Cytosol : gel intracellulaire (p. 33)

- Le cytosol contient les enzymes du métabolisme intermédiaire et les ribosomes responsables de la synthèse de ces enzymes ainsi que d'autres protéines du cytosol.
- Dans beaucoup de cellules les nutriments qui ne sont pas consommés sont stockés sous forme de gouttelettes lipidiques ou de granules de glycogène. Il y a aussi dans le cytosol des vésicules de sécrétion, des vésicules de transport et des vésicules d'endocytose.

Cytosquelette : « squelette et muscle » de la cellule (pp. 34-38)

- Le cytosquelette réparti dans tout le cytosol constitue « l'appareil musculosquelettique » des cellules.
- Il est constitué de trois constituants principaux — microtubules, microfilaments, filaments intermédiaires — dont chacun est fait de protéines particulières et a un rôle propre.
- Collectivement, les éléments du cytosquelette donnent sa forme à la cellule, organisent et déplacent en fonction des besoins ses constituants et sont responsables du déplacement de certaines cellules dans leur environnement.

EXERCICES DE RÉVISION

Questions brèves (réponses en p. A-38)

1. La barrière qui sépare le contenu intercellulaire du liquide extracellulaire et contrôle les transferts de matière entre eux est _____.
2. La substance chimique qui commande la synthèse des protéines et porte l'information génétique est _____ contenu dans _____ de la cellule.
3. Le cytoplasme comporte _____ qui sont des compartiments intracellulaires spécialisés entourés de membrane et le _____ qui est une masse de type gélatineux dans lequel se trouve un réseau compliqué de protéines appelé _____.

4. Les vésicules de transport du _____ fusionnent avec _____ dans lequel elles entrent pour que leur contenu y soit parachevé et trié.
5. Ce sont des enzymes _____ qui dans les peroxysomes assurent la détoxification de déchets produits dans la cellule ou de matériaux étrangers qui sont entrés dans celle-ci.
6. Le transporteur universel d'énergie dans l'organisme est _____.
7. Les mouvements amiboïdes sont causés par l'assemblage et le démontage cycliques de microtubules (vrai ou faux)
8. Choisir la réponse a ou b pour indiquer quelle variété de ribosome est décrite

- (a) ribosome libre
(b) ribosome du RE rugueux
- ____ 1. synthétise des protéines qui servent à la formation de nouvelles membranes cellulaires
____ 2. synthétise des protéines utilisées dans le cytosol même de la cellule
____ 3. synthétise des produits de sécrétion comme des enzymes ou des hormones.
9. Choisir la réponse a, b ou c correspondant au type de production d'énergie décrit.
- (a) glycolyse
(b) cycle de l'acide citrique
(c) chaîne de transport d'électrons
- ____ 1. a lieu dans la matrice des mitochondries
____ 2. a de l'eau comme sous-produit
____ 3. fournit beaucoup d'ATP
____ 4. a lieu dans le cytosol
____ 5. emploie l'acétyl CoA
____ 6. siège dans la membrane interne des crêtes des mitochondries
____ 7. convertit le glucose en deux molécules d'acide pyruvique
____ 8. utilise l'oxygène moléculaire.

Questions rédactionnelles

- Quelles sont les trois principales subdivisions des cellules ?
- Indiquer un avantage de la compartimentalisation des organites.
- Énumérer six variétés d'organites.
- Décrire la structure du réticulum endoplasmique et indiquer les différences entre RE lisse et rugueux. Indiquer le rôle de chacun d'entre eux.
- Comparer endocytose et exocytose. Définir *sécrétion*, *pinocytose*, *endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur* et *phagocytose*.
- Quel organite joue-t-il le rôle de système digestif de la cellule ? Quel type d'enzyme contient-il ? Quelle fonction remplit-il ?
- Comparer lysosomes et peroxysomes.
- Décrire la structure des mitochondries et expliquer leur rôle dans la phosphorylation oxydative.
- Faire la distinction entre les enzymes oxydants des peroxysomes et des mitochondries.
- Quelles sont les trois types d'activité cellulaire qui ont un coût en énergie ?
- Énumérer les composants du cytosquelette et indiquer le rôle de chacun d'entre eux.

SUJETS DE RÉFLEXION

(Explications p. A-38)

- Voyons quelle quantité d'ATP nous synthétisons en une journée. Supposons que nous utilisons 1 mole d'O₂ par heure soit 24 moles par jour (une mole est la quantité d'une substance égale à son poids moléculaire et exprimée en grammes). Pour chaque mole d'O₂ consommée, il y a production d'environ 6 moles d'ATP. Le poids moléculaire de l'ATP est 507. Combien de grammes d'ATP produisons-nous chaque jour ?
- L'estomac a deux types principaux de cellules sécrétrices exocrines : les *cellules principales* qui sécrètent une forme inactive d'un enzyme digérant les protéines, le *pepsinogène*, et les *cellules pariétales* qui sécrètent l'*acide chlorhydrique (HCl)* qui active le pepsinogène. Ces deux types de cellules ont d'abondantes mitochondries pour la production d'ATP qui fournit l'énergie nécessaire aux cellules principales pour la synthèse du pepsinogène et aux cellules pariétales pour le transport de H⁺ et Cl⁻ du sang vers la lumière de l'estomac. Dans lequel de ces deux types de cellules, pariétales ou principales, y-a-t-il aussi un important réticulum endoplasmique et un important complexe de Golgi ?

- Le *cyanure* est un poison qui se fixe de façon irréversible à l'un des constituants de la chaîne de transport des électrons. Il en résulte l'arrêt dramatique du transport des électrons et les cellules perdent plus de 94 % de leurs possibilités de production d'ATP. Prenant en considération les types d'activités cellulaires qui nécessitent de l'énergie, quelles peuvent être les conséquences de l'intoxication par le cyanure ?
- Pourquoi une personne capable d'exécuter un exercice anaérobie à très forte intensité (comme un haltérophile) seulement pendant un temps très court peut-elle faire un exercice aérobie (comme la marche ou la natation) pendant longtemps ? (*Indice* : les muscles contiennent peu d'énergie en stock).
- Une maladie, l'*épidermolyse bulleuse* est due à un défaut génétique responsable de la synthèse de kératine déficiente. En vous fondant sur votre connaissance du rôle de la kératine, quel est, à votre avis, le tissu atteint dans cette maladie ?

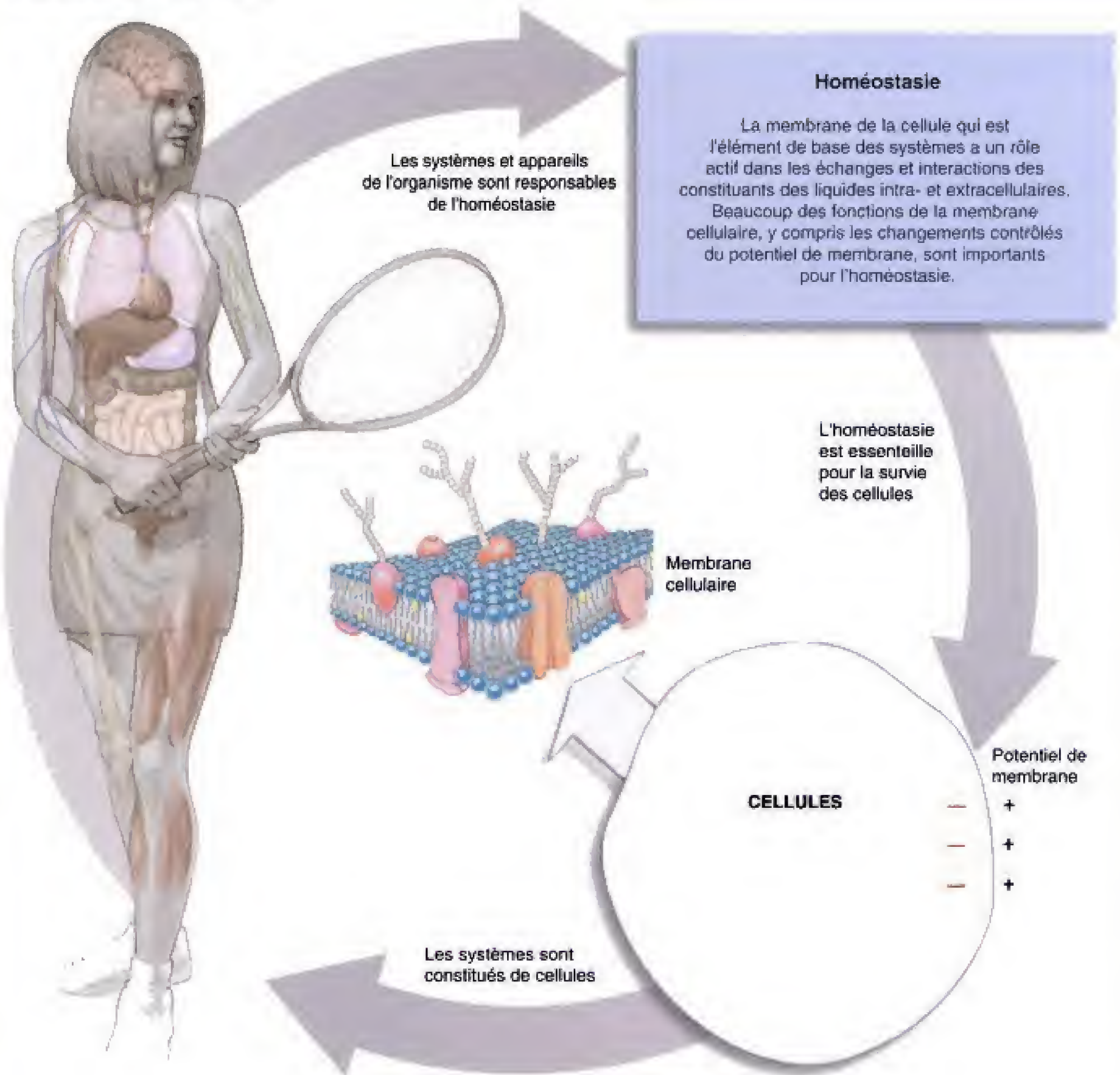
APPLICATION CLINIQUE

(Explication p. A-39)

K.S. et sa femme essayent en vain d'avoir un enfant depuis trois ans. Lors de la consultation d'un spécialiste de la reproduction, K.S. apprend qu'il est atteint d'une stérilité masculine héréditaire caractérisée par l'absence de mobilité des spermatozoïdes et que ceci est dû à des anomalies du cytosquelette des flagelles. À partir de

cette observation, le médecin fait l'hypothèse que K.S. doit avoir un long passé d'infections à répétition des voies aériennes ce qui est aisément confirmé par l'interrogatoire. À votre avis, pourquoi le médecin a-t-il fait l'hypothèse que K.S. atteint de stérilité due à l'absence de mobilité des spermatozoïdes souffrait également d'infection respiratoire récidivante ?

Systèmes de l'organisme



Toutes les cellules sont entourées par la **membrane plasmique (membrane cellulaire)**, mince, flexible et lipidique qui sépare le contenu de la cellule de son environnement. Pour survivre et exercer leurs activités spécialisées, les cellules doivent échanger de la matière à travers la membrane plasmique avec le liquide extracellulaire qui les entoure et dont la composition reste stable grâce à l'homéostasie. De plus, des messagers chimiques spécifiques présents dans l'environnement des cellules influencent beaucoup d'activités cellulaires importantes pour

l'homéostasie par l'intermédiaire de leur interaction avec la membrane plasmique.

Il y a un potentiel de membrane, c'est-à-dire que la membrane sépare des charges électriques de signes opposés. Les cellules nerveuses, ou neurones ont la propriété de modifier leur potentiel de membrane pour générer, coder et conduire un message sur toute leur longueur. En outre, les neurones utilisent des substances chimiques pour faire circuler l'information de neurone à neurone dans des réseaux compliqués et aussi pour la transmettre à des muscles et à des glandes.

Membranaire cellulaire et potentiel de membrane

APERÇU DU CHAPITRE

STRUCTURE ET COMPOSITION DE LA MEMBRANE

- Description de la membrane
- Composition chimique et organisation de la membrane
- Mécanisme de transport membranaire

ADHÉRENCE ENTRE CELLULES

- Mécanisme d'adhérence
- Fonctions de la membrane plasmique dans la communication entre les cellules et l'environnement

GÉNÉRALITÉS SUR LES TRANSPORTS MEMBRANAIRES

- Transport simple et transport assisté
- Transport actif et transport passif

TRANSPORT MEMBRANAIRE SIMPLE

- Diffusion simple à travers la bicouche lipidique
- La place de l'eau dans une membrane lipidique
- Osmose

TRANSPORT MEMBRANAIRE ASSISTÉ

- Transport par transporteur
- Transport par canal

POTENTIEL DE MEMBRANE

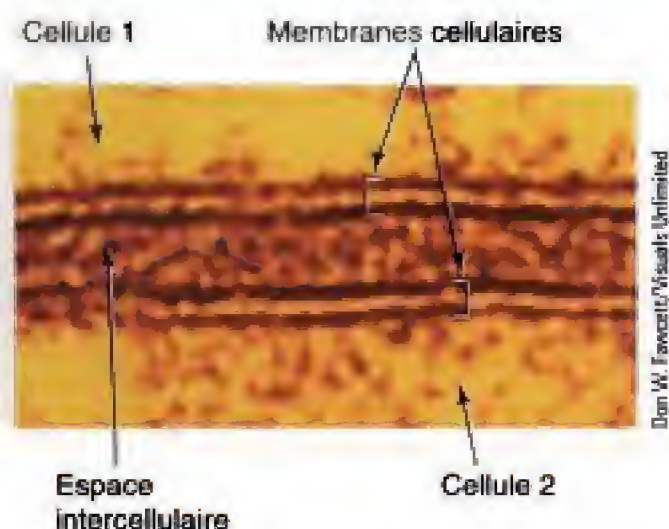
- Définition du potentiel
- Base ionique du potentiel membranaire de repos

Pour survivre, toute cellule doit maintenir le milieu intracellulaire qui lui est propre malgré les variations du liquide extracellulaire qui l'environne. La différence entre les milieux intracellulaire et extracellulaire est entretenue par la **membrane plasmique**, une couche extrêmement mince de lipides et de protéines qui constitue la frontière de toute cellule et en entoure le contenu. En plus de son rôle mécanique de barrière retenant dans la cellule des molécules indispensables, la membrane plasmique a un rôle actif dans le maintien de la composition de la cellule en laissant passer de façon sélective des substances spécifiques entre la cellule et son environnement. En plus du contrôle qu'elle exerce sur les entrées de molécules de nutriments et sur les sorties des sécrétions et des déchets, la membrane cellulaire entretient la différence de concentration d'ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Comme nous le verrons, ces différences de concentration sont importantes pour l'activité électrique de la membrane. La membrane cellulaire contribue aussi à la réunion des cellules entre elles pour former des tissus et des organes. De plus, elle a un rôle crucial dans la capacité qu'a la cellule de répondre à des changements ou à des signaux de son environnement. Quelle que soit la cellule, les fonctions communes de la membrane sont essentielles à sa survie et à sa capacité de jouer son rôle spécialisé dans l'homéostasie et de coopérer de façon coordonnée avec d'autres cellules.

Pas mal de différences fonctionnelles entre diverses variétés de cellules sont dues à l'équipement de leur membrane dont dépendent les modalités particulières des interactions entre les cellules et leur environnement.

STRUCTURE ET COMPOSITION DE LA MEMBRANE

La membrane cellulaire ou plasmique (ces deux termes sont utilisés indifféremment) est trop fine pour être visible au microscope optique ; elle a l'aspect en microscopie électronique à transmission d'une **triple couche** (couche **trilaminaire**) faite de deux bandes foncées séparées par une couche claire intermédiaire (● figure 3-1). C'est à la disposition des molécules qui la constituent que l'on attribue cet aspect de « sandwich ».



● FIGURE 3-1

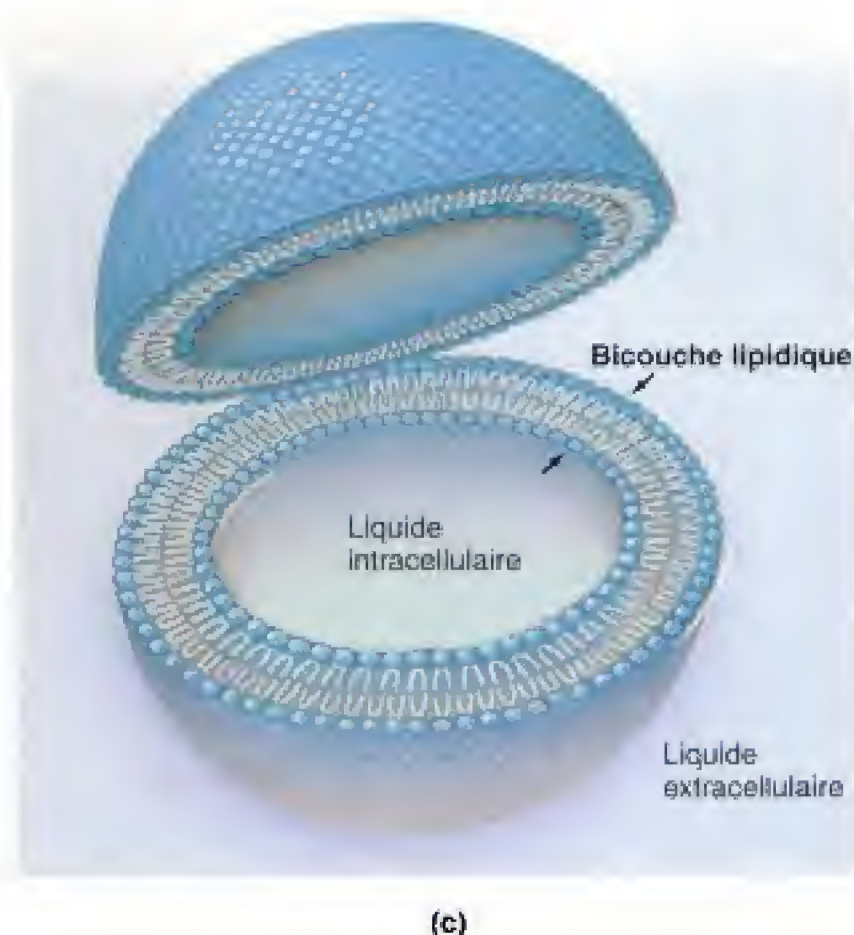
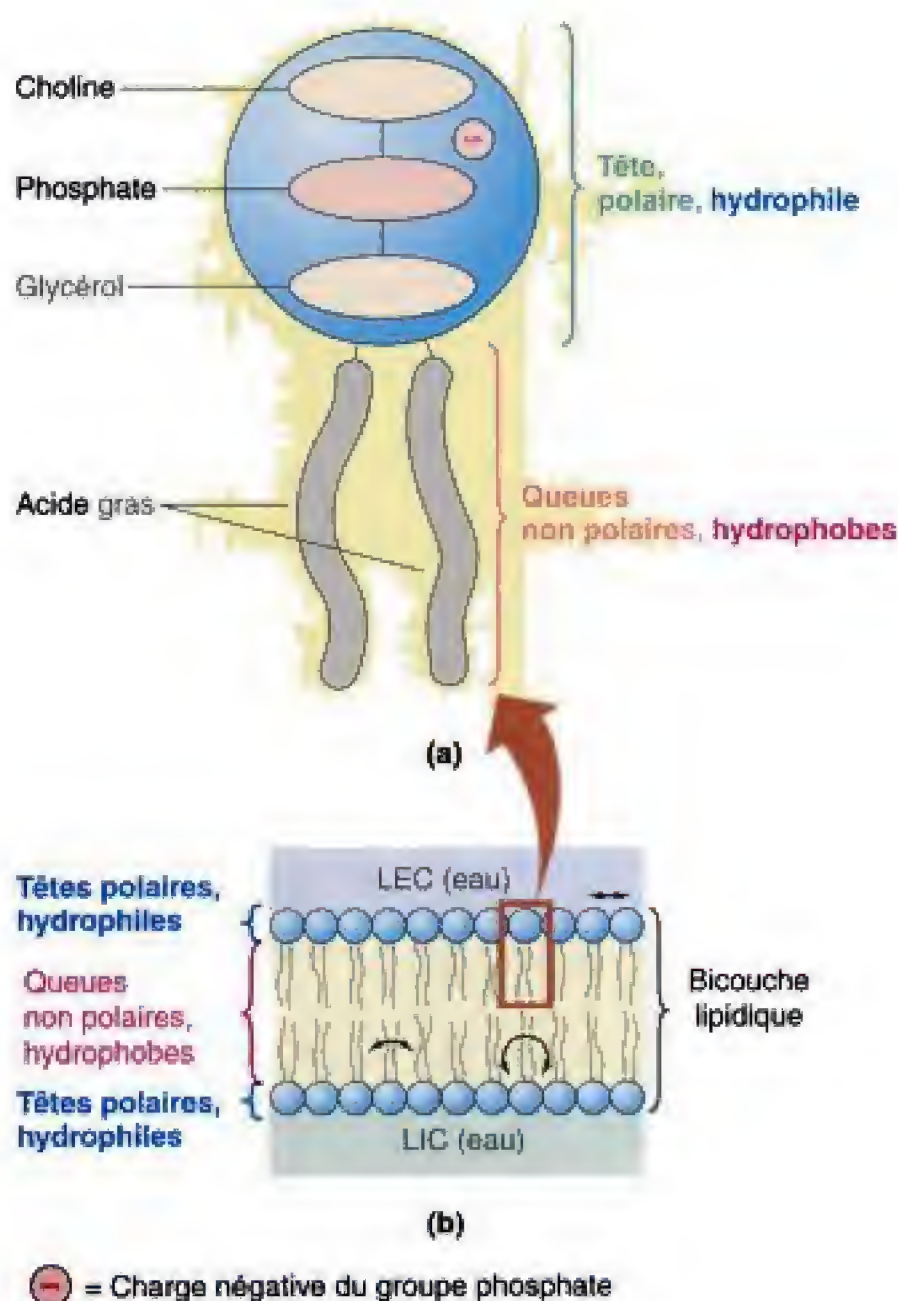
Aspect de triple couche de la membrane cellulaire vue en microscopie électronique. La membrane de deux cellules adjacentes est visible. Noter l'aspect de triple couche (deux couches foncées séparées par une couche claire) de chacune des membranes.

■ La membrane cellulaire est faite d'une double couche de lipides dans laquelle sont enchâssées des protéines

Dans la composition de toute membrane cellulaire, il y a surtout des lipides (graisses) et des protéines avec en plus un peu de sucres. Parmi les lipides, il y a surtout des phospholipides et en moindre quantité du cholestérol. On estime qu'il y a environ un million de molécules de phospholipides dans la membrane d'une cellule humaine typique. Les **phospholipides** ont une tête polaire (ayant une charge électrique ; cf. p A-11) contenant un radical phosphate chargé négativement et deux queues non polaires électriquement neutres faites d'acide gras (● figure. 3-2a). L'extrémité polaire est hydrophile (« amie de l'eau ») et capable d'interagir avec les molécules polaires d'eau ; l'extrémité non polaire est hydrophobe (« ennemie de l'eau ») et ne se mélange pas à l'eau. De telles molécules bipolaires s'assemblent au contact de l'eau en une **double couche (bicouche) de lipides** (● figure 3-2b). Les queues hydrophobes sont enfouies au centre à distance de l'eau tandis que les têtes hydrophiles s'alignent sur les deux faces au contact de celle-ci. La couche externe est au contact du liquide extracellulaire (LEC) et la couche interne est au contact du liquide intracellulaire (LIC) (● figure 3-2c).

● FIGURE 3-2

Structure et agencement des molécules de phospholipides dans une double couche lipidique (a) Molécule de phospholipide. (b) Au contact de l'eau les molécules de phospholipides s'organisent en deux couches, leur tête polaire interagissant avec les molécules polaires d'eau et leurs queues non polaires étant tournées vers l'intérieur de la bicouche. (c) Aspect schématique de la membrane cellulaire exagérément grossie séparant le LIC du LEC. (Schéma c tiré de Cecie Starr and Ralph Taggart, *The UNity and Diversity of Life*, 8^e édition, figure 4-26, p. 56, Wadsworth Publishing Company, © 1998).



La membrane cellulaire n'est pas une structure rigide mais un milieu fluide dont la consistance est plus proche de celle de l'huile de cuisine que de celle d'une matière grasse solide. Les phospholipides, qui ne sont pas réunis par des liaisons chimiques, sont capables de tourner sur eux-mêmes dans la demi-couche à laquelle ils appartiennent, ce qui est en grande partie responsable de la fluidité de la membrane.

Le cholestérol contribue aussi à la fluidité ainsi qu'à la stabilité de la membrane. Enserées entre les molécules de phospholipides, celles de cholestérol empêchent les chaînes d'acides gras de s'agglutiner et de cristalliser, ce qui réduirait considérablement la fluidité de la membrane.

Grâce à sa fluidité, la structure de la membrane est à la fois conservée et flexible, ce qui permet les changements de forme de la cellule. Les globules rouges, par exemple, se déforment beaucoup pour pouvoir se faufiler en file indienne dans les capillaires qui sont les plus petits des vaisseaux et la forme des cellules musculaires change lors de la contraction.

Les protéines de la membrane sont insérées dans la double couche lipidique (● figure 3-3). Certaines traversent la membrane de part en part. D'autres sont enchâssées seulement dans la couche interne ou dans la couche externe. Grâce à la fluidité de

la membrane, la plupart des protéines flottent comme des « icebergs » dans un océan de lipides. Cette façon de concevoir la membrane est le modèle de mosaïque fluide qui fait référence à l'aspect changeant de la disposition en mosaïque des protéines dans la double couche de lipides (Une mosaïque est un ensemble de petites pièces rapportées dont l'ensemble figure un dessin).

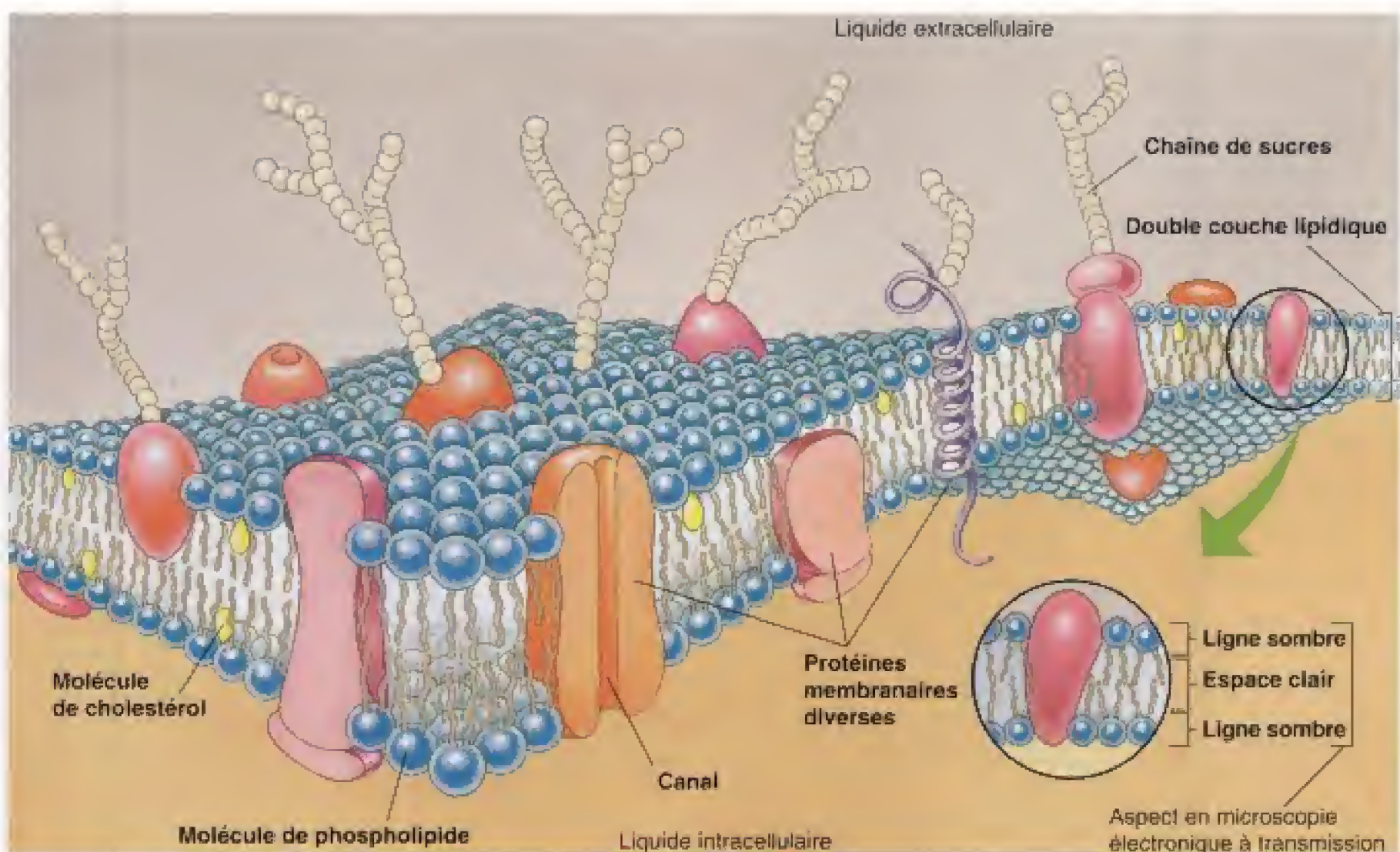
Les glucides (sucres) peu abondants sont situés uniquement à la face externe. La surface de nos cellules est « sucrée ». De courtes chaînes de sucres, fixées surtout aux protéines et à un moindre degré aux lipides, font saillie comme des antennes vers l'extérieur (● figure 3-3).

La structure proposée de la membrane rend compte de son aspect en trois couches. Avec l'emploi d'agents contrastants pour rendre visible la membrane en microscopie électronique à transmission, les deux bandes foncées sont dues aux régions polaires hydrophiles des molécules de protéines et de lipides et la zone claire intermédiaire correspond à la couche centrale formée par les parties non polaires de ces molécules.

Les divers constituants de la membrane plasmique sont responsables d'activités différentes. Schématiquement, les lipides sont le principal obstacle à la diffusion, les protéines remplissent la plupart des fonctions spécifiques de la membrane et les

● FIGURE 3-3

Modèle de mosaïque fluide de la structure de la membrane plasmique La membrane plasmique est faite d'une double couche lipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines qui traversent la membrane de part en part, sont partiellement noyées dans la membrane, ou sont lâchement attachées à sa surface. De courtes chaînes de sucres sont attachées aux protéines et aux lipides de la face externe seulement.



glucides ont un rôle important dans la reconnaissance du « soi » et dans les interactions des cellules. Les fonctions de chacun des composants sont exposées plus en détail ci-dessous.

■ La double couche lipidique est la structure de base de la barrière qui entoure la cellule

La double couche de lipides a au moins trois rôles importants :

1. Elle est la structure de base de la membrane. On peut considérer les phospholipides comme les piquets de la « palissade » qui entoure la cellule.
2. Son intérieur hydrophobe est un obstacle au passage entre LEC et LIC de substances hydrosolubles qui ne peuvent pas se dissoudre dans la double couche lipidique et la traverser. Grâce à cette barrière, la cellule peut maintenir la concentration et la composition différentes de substances dissoutes en dedans et en dehors d'elle.
3. Elle est responsable de la fluidité de la membrane.

■ Les protéines de la membrane remplissent une variété de fonctions spécifiques

Différents types de protéines membranaires ont les fonctions spécialisées suivantes :

1. Certaines protéines qui traversent la membrane de part en part forment des canaux à contenu hydrique. Ceci permet à des substances hydrosolubles suffisamment petites d'entrer dans le canal, par exemple des ions, et de traverser la membrane sans entrer en contact avec son intérieur hydrophobe (● figure. 3-3). Les canaux sont très sélectifs. Non seulement, leur petit diamètre s'oppose au passage de substances de plus de 0,8 nanomètre (nm) de diamètre (1 nm est un milliardième de mètre). Seuls de très petits ions peuvent passer dans les canaux. En outre un canal donné attire ou repousse sélectivement certains ions. Par exemple les canaux sodium (Na^+) et les canaux potassium (K^+) admettent seulement Na^+ ou K^+ , respectivement. Cette sélectivité est attribuée à la disposition de groupements chargés des acides aminés des protéines constituant les parois du canal. Le nombre, le type et l'activité des canaux diffèrent selon les cellules. Un canal spécifique d'un ion donné peut être ouvert ou fermé à un ion particulier du fait de changements contrôlés de configuration. Ceci est un bon exemple de l'effet de minimes détails de structure sur la fonction (cf. encadré ► En plus de l'essentiel pour apprendre comment un défaut spécifique d'un canal peut être cause d'une maladie extrêmement grave).
2. D'autres molécules sont des transporteurs qui véhiculent des substances incapables de franchir la membrane par elles-mêmes. Le mode de fonctionnement des transporteurs est décrit plus loin. Ainsi, les canaux et les transporteurs ont un rôle très important dans les échanges entre LEC et LIC. Chaque transporteur est spécifique d'une molécule donnée et de molécules très proches. Des différences d'équipement en transporteurs rendent compte de la sélectivité des transports à travers les membranes de cellules différentes. Par exemple, les cellules endocrines de la glande thyroïde sont les seules de l'organisme qui utilisent l'iode. Il n'est donc pas surprenant que leur membrane ait la particularité d'avoir un transporteur pour l'iode ce qui leur permet de le faire passer du sang vers leur intérieur.

3. D'autres protéines situées à la face interne de la membrane sont des **accepteurs de marqueurs d'accostage** auxquels se lient à la façon d'une clé dans une serrure les marqueurs d'accostage des vésicules de sécrétion (cf. p. 24). La sécrétion est commandée par un signal stimulant qui déclenche la fusion de la membrane de la vésicule à la face interne de la membrane grâce à l'interaction des deux « étiquettes » correspondantes. Ensuite, la vésicule s'ouvre et déverse son contenu à l'extérieur par exocytose.

4. D'autres protéines sont des **enzymes membranaires** dont dépendent des réactions chimiques particulières à la face interne ou à la face externe de la membrane de la cellule. Par exemple, il y a à la face externe des cellules du muscle squelettique un enzyme qui détruit le messenger chimique responsable de la contraction, ce qui contribue à son interruption.

5. Beaucoup de protéines de la face externe sont des **sites récepteurs** qui « reconnaissent » et auxquels se lient des molécules particulières de l'environnement de la cellule. Cette liaison est à l'origine d'une séquence d'événements (décrits plus loin) qui modifie l'activité de la cellule. Ainsi, des messagers chimiques contenus dans le sang, comme les hormones, exercent leur effet seulement sur les cellules équipées du récepteur approprié et n'ont pas d'effet sur les autres cellules bien qu'elles soient exposées au même messenger. À titre d'exemple, la thyroïdostimuline (TSH) sécrétée par l'hypophyse antérieure se lie uniquement aux récepteurs des cellules endocrines de la glande thyroïde dont elle stimule la sécrétion. Comme d'autres cellules n'ont pas de récepteur pour la TSH, seules les cellules thyroïdiennes sont stimulées malgré la distribution généralisée de cette hormone par la circulation.

6. D'autres protéines sont des **molécules d'adhérence** (CAM). Elles font saillie à la surface de la membrane formant des boucles ou des crochets dont les cellules se servent pour s'amarrer les unes aux autres ou aux fibres du tissu conjonctif qui forme des entrelacs entre les cellules. Ces molécules servent donc à faire tenir ensemble les différentes cellules d'un tissu ou d'un organe.

7. Enfin, d'autres molécules, surtout celles associées à des chaînes de sucres sont importantes dans la reconnaissance de l'« identité », c'est-à-dire de cellules de même type, et dans les interactions de cellule à cellule.

■ Les glucides de la membrane sont des marqueurs d'identité

Les courtes chaînes de sucres de la face externe de la membrane servent de **marqueurs d'identité** grâce auxquels les cellules se reconnaissent et interagissent de la façon suivante :

1. Différentes cellules ne portent pas les mêmes marqueurs. La combinaison unique des chaînes de glucides dépassant de la face externe de la membrane joue le rôle de « marque de fabrique » d'un type cellulaire particulier ce qui permet à une cellule de reconnaître d'autres cellules de même nature. Les chaînes de glucides sont donc importantes pour la reconnaissance du « soi » et pour les interactions de cellule à cellule. Ceci est particulièrement important durant la vie fœtale. Les cellules de même type sont capables de se reconnaître et de se réunir pour constituer des tissus. Si l'on cultive ensemble deux variétés de cellules embryonnaires, par exemple des cellules nerveuses et musculaires, les cellules se rangent en agrégats séparés de chaque type cellulaire.

Mucoviscidose : un défaut létal du transport membranaire

La mucoviscidose, une maladie génétique fréquente, touche environ 1 enfant de race blanche sur 2 000. Dans la mucoviscidose, les glandes exocrines sécrètent du mucus anormalement épais et adhérent. Le pancréas et l'appareil respiratoire sont les plus touchés.

Problèmes respiratoires

La présence de mucus épais et adhérent dans les voies aériennes gêne le passage adéquat d'air entrant dans les poumons et en sortant. De plus, comme des bactéries prospèrent dans le mucus accumulé, les sujets atteints de mucoviscidose souffrent d'infections respiratoires à répétition. Ils sont surtout infectés par *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie « opportuniste » courante dans l'environnement et qui est source de problème seulement en cas d'anomalie sous-jacente réduisant les défenses immunitaires du sujet. Progressivement, s'installe une fibrose cicatricielle pulmonaire rendant les poumons rigides (difficiles à gonfler) ce qui accroît le travail mécanique respiratoire. À la longue l'atteinte des poumons aboutit à l'insuffisance respiratoire.

Mécanisme sous-jacent

On a montré récemment que la mucoviscidose est causée par différentes anomalies d'un gène qui codent la production d'un régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose anormal (CFTR : « Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator »). Le CFTR contribue à la formation et au contrôle de certains canaux chlore (Cl^-) de la membrane plasmique. Dans la mucoviscidose, le CFTR déficient reste dans le réticulum endoplasmique et le Golgi qui normalement le produisent, le parachèvent et l'expédient vers la membrane plasmique. Chez les sujets atteints de mucoviscidose, le CFTR n'est pas complètement achevé et ne gagne pas la membranaire cellulaire (cf. p. 23). C'est-à-dire que chez les malades souffrant de mucoviscidose, le CFTR muté n'atteint pas sa configuration définitive et ne gagne pas la membrane cellulaire. L'absence de CFTR dans la membrane entraîne l'imperméabilité des canaux Cl^- . Comme le transport du Cl^- est étroitement couplé à celui du Na^+ et, de ce fait, à celui de l'eau, les cellules des voies

aériennes ne peuvent pas absorber normalement le sel (NaCl) et celui-ci s'accumule dans le liquide tapissant les voies aériennes. Les chercheurs se sont demandé comment le défaut du canal Cl^- et l'accumulation résultante de sel aboutissent à l'accumulation de mucus. La réponse vient peut-être de deux découvertes récentes encore qu'elles doivent être confirmées et que la recherche d'autres mécanismes continue. On a montré que les cellules des voies aériennes produisent un antibiotique naturel appelé *défensine* qui normalement détruit la plupart des bactéries de l'environnement inhalées. Il se trouve que les défensines ne fonctionnent pas normalement dans un environnement salin. Baignant dans une solution anormalement riche en sel dans la mucoviscidose, les défensines ne peuvent pas jouer leur rôle normal ce qui est cause des infections à répétition. Une des conséquences de celles-ci est la production excessive de mucus. À son tour celui-ci est un milieu favorable à encore plus de prolifération bactérienne. Et cet enchaînement se pérennise avec l'aggravation de l'accumulation de mucus et des infections respiratoires. Ce qui n'arrange rien est que le mucus est spécialement épais et adhérent ce qui s'oppose au fonctionnement des mécanismes de défense des poumons représenté par l'évacuation du mucus chargé de bactéries par les battements coordonnés des cils des cellules épithéliales (cf. p. 36 et p. 357). Le mucus est épais et adhérent car il est déshydraté (ne contient pas assez d'eau), un problème sans doute lié à l'anomalie du transport du sel.

Un autre facteur compliquant l'histoire de la mucoviscidose a été identifié récemment. Des chercheurs ont démontré que le CFTR a un double rôle ; celui d'un canal Cl^- et celui d'un récepteur de membrane pour *Pseudomonas aeruginosa* (et peut-être d'autres bactéries). CFTR détruit secondairement les bactéries capturées. En son absence dans la membrane des cellules de l'épithélium des voies aériennes, *P. aeruginosa* n'est pas éliminé normalement hors de celles-ci. L'ensemble de ces effets se combine pour causer la production excessive de mucus épais et adhérent par les cellules des voies aériennes. Ce

mucus favorise la prolifération bactérienne et le cercle vicieux se pérennise.

Problèmes pancréatiques

En outre, chez les sujets souffrant de mucoviscidose, le canal excréteur du pancréas, par où les sécrétions exocrines du pancréas gagnent l'intestin grêle, est obstrué par le mucus épais. Comme le pancréas sécrète des enzymes digestifs essentiels, ceci est cause de malnutrition. En amont de l'obstruction, les sécrétions digestives du pancréas s'accumulent, des kystes pleins de liquide se forment et à la longue le pancréas est détruit et envahi par la fibrose. Ceci est à l'origine du nom fibrose kystique du pancréas (« cystic fibrosis ») qui décrit bien les modifications qui se produisent à la longue dans le pancréas et les poumons et résultent de l'anomalie d'un seul gène.

Traitement

Le traitement consiste en kinésithérapie respiratoire pour aider à l'élimination du mucus des voies aériennes, en lutte contre l'infection respiratoire et en administration d'enzymes digestifs du pancréas en vue du maintien d'un état nutritionnel adéquat. Malgré ce traitement, beaucoup de sujets souffrant de mucoviscidose n'atteignent pas l'âge adulte.

À la suite de la découverte du gène codant le CFTR, l'idée qu'il serait possible de corriger ou de compenser le gène déficient a suscité beaucoup d'espoir.

(En fait la « thérapie génique de la mucoviscidose est, dans l'état actuel des connaissances, irréalisable » (NdT). Une hypothèse envisagée est la mise au point de médicaments favorisant la « finition » du CFTR et son insertion dans la membrane cellulaire. Quelques médicaments palliatifs récents sont prometteurs, comme des fluidifiants du mucus inhalés qui font espérer la réduction du nombre d'infections respiratoires et la prolongation de la vie des malades.

(De plus, en cas de détérioration grave de la fonction pulmonaire, la transplantation de poumons sains donne de façon plus ou moins durable une bonne qualité de vie aux sujets malgré les inconvénients des traitements nécessaires pour éviter le rejet du poumon transplanté ; (NdT).

2. Les marqueurs de surface contenant des sucres sont probablement aussi impliqués dans la croissance des tissus dont la densité cellulaire n'excède pas normalement une certaine limite. Les cellules ne franchissent pas les limites des tissus avoisinants ; c'est-à-dire qu'elles ne sortent pas de leur territoire. L'exception est la croissance incontrôlée des cellules cancéreuses sur lesquelles on a identifié des marqueurs de surface anormaux.

ADHÉRENCE ENTRE CELLULES

Dans les organismes multicellulaires comme l'organisme humain, les membranes plasmiques ne sont pas uniquement les frontières des cellules ; elles jouent un rôle dans l'adhérence entre les cellules qui peuvent ainsi former des tissus réunis dans des

organes. Les activités vitales de l'organisme ne dépendent pas seulement du fonctionnement des cellules individuelles dont il est constitué mais aussi de la façon dont ces cellules vivent et travaillent ensemble dans les tissus et les organes.

L'organisation des cellules en ensembles appropriés est, pour partie au moins, attribuable aux chaînes de sucres de la surface de leur membrane. Une fois constitué, l'assemblage des cellules est maintenu par trois moyens différents : 1) les molécules d'adhérence de la membrane ; 2) la matrice extracellulaire ; et 3) les jonctions intercellulaires spécialisées.

■ La matrice extracellulaire a le rôle de « colle » biologique

Un tissu n'est pas fait seulement de cellules et beaucoup de celles-ci ne sont pas directement au contact les unes des autres. Au lieu de cela, elles sont liées ensemble par la **matrice extracellulaire (MEC)**, un gel aqueux à base de sucres complexes contenant un réseau de fibres protéiques. La MEC sert de « colle » biologique. Le gel aqueux permet la diffusion de nutriments, de déchets et d'autres substances hydrosolubles entre le sang et les cellules des tissus. Il porte habituellement le nom de *liquide interstitiel* (cf. p. 8). Trois types de fibres protéiques sont entrelacés dans le gel : le collagène, l'élastine et la fibronectine.

1. Le **collagène** forme des lames ou des faisceaux fibreux résistant à l'étirement.
2. Les fibres d'**élastine**, une protéine dont les propriétés mécaniques ressemblent à celles du caoutchouc, sont très abondantes dans les tissus capables d'être étirés et de reprendre leur forme quand la force de traction n'existe plus. On en trouve, par exemple, dans les poumons qui se distendent et se rétractent au cours de la ventilation.
3. La **fibronectine** contribue à l'adhérence et à la fixation des cellules. Elle est en quantité réduite dans certains tissus cancéreux ce qui pourrait expliquer pourquoi les cellules cancéreuses adhèrent mal les unes aux autres et tendent à se détacher et à métastaser (gagner d'autres régions de l'organisme).

La matrice extracellulaire est produite localement par des cellules qui s'y trouvent. L'importance relative de la MEC et des cellules varie beaucoup selon les tissus. Par exemple, la MEC est peu abondante dans les tissus épithéliaux et prédominante dans le tissu conjonctif. L'essentiel de cette abondante MEC du tissu conjonctif est sécrété par les fibroblastes « fabricants de fibres ». La composition de la MEC varie selon les tissus de sorte que l'environnement n'est pas identique pour toutes les cellules de l'organisme. Dans certains tissus, la matrice est très différenciée en structures comme les cartilages, les tendons et, après calcification adéquate, les constituants solides des os et des dents.

■ Certaines cellules sont reliées directement par des jonctions spécialisées

Dans les tissus où les cellules sont très proches les unes des autres, une certaine cohésion est assurée par les molécules d'adhérence (CAM) constituées par des protéines de la surface de la membrane dont les boucles et les crochets relient les cellules comme du « velcro ». En plus de la cohésion des tissus due à la matrice extracellulaire, certaines cellules sont reliées directement par des jonctions spécialisées dont il existe trois variétés : (1)

les desmosomes (jonctions adhérentes) ; (2) les jonctions étanches (jonctions imperméables) ; et (3) les jonctions communicantes (« gap junctions »).

DESMOSOMES

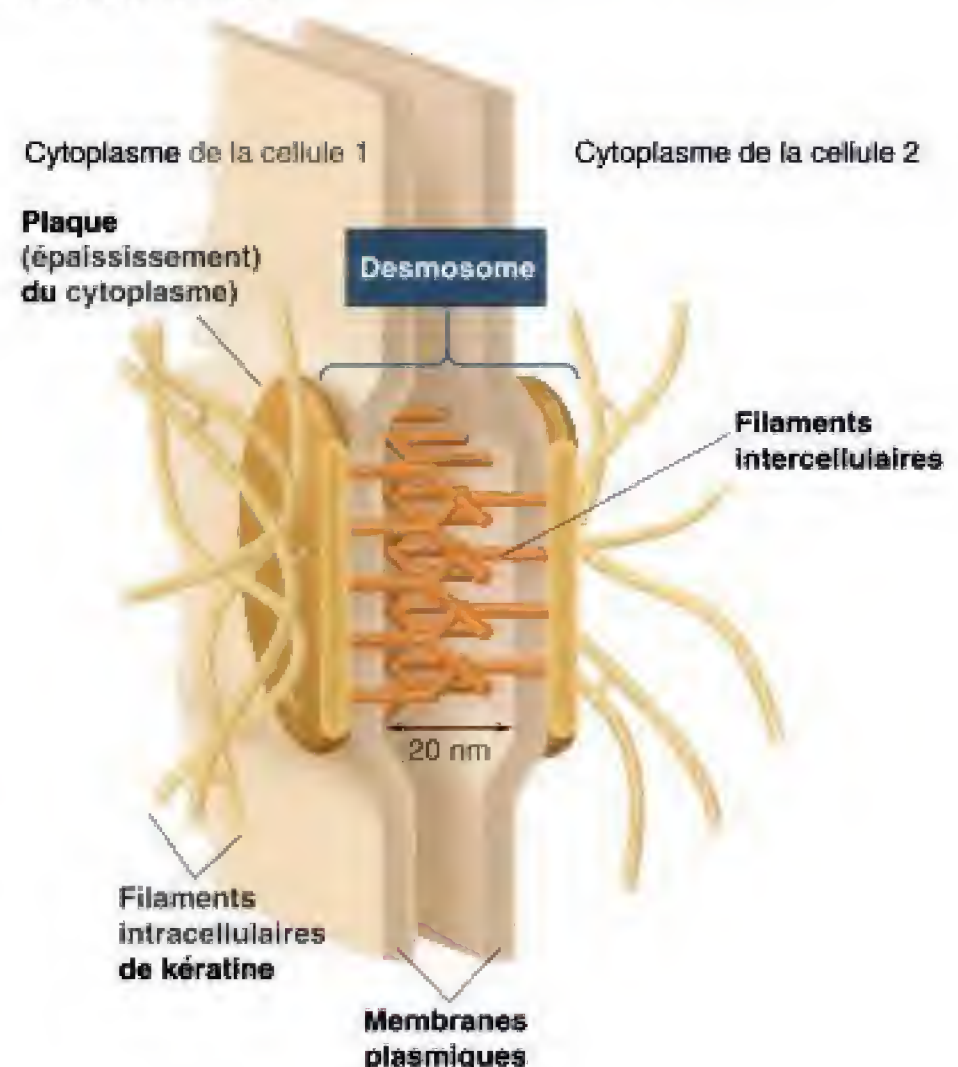
Les **desmosomes** jouent le rôle de rivets fixant entre elles les membranes plasmiques de deux cellules voisines mais ne se touchant pas. Un desmosome a deux composants : (1) une paire d'épaississement du cytoplasme en forme de bouton, appelé **plaque**, de la face interne de la membrane de deux cellules adjacentes et (2) de solides filaments qui traversent l'espace intercellulaire et sont fixés aux deux plaques (● figure 3-4). Ces filaments attachent ensemble les deux membranes cellulaires ce qui s'oppose à leur séparation. Les desmosomes sont des jonctions adhérentes. Ils sont abondants surtout dans les tissus soumis à de fortes contraintes mécaniques, comme la peau, le muscle cardiaque, les muscles lisses et l'utérus.

JONCTIONS ÉTANCHES

À l'endroit des **jonctions étanches**, les cellules sont étroitement fixées l'une à l'autre par un contact intime qui scelle le passage entre elles. Elles se trouvent dans les feuilletés épithéliaux. Les épithéliums recouvrent l'organisme et tapissent ses cavités. Ils forment tous des barrières très sélectives entre deux comparti-

● FIGURE 3-4

Desmosome. Les desmosomes sont des jonctions adhérentes qui ancrent les unes aux autres les cellules dans des tissus soumis à de fortes contraintes mécaniques.



ments de composition chimique différente. Par exemple, l'épithélium tapissant le tube digestif sépare les aliments et les puissants enzymes digestifs contenus dans la lumière des vaisseaux sanguins situés dans la paroi. Grâce à cela, seuls les aliments complètement digérés passent de la lumière vers le sang à l'opposé des particules alimentaires incomplètement digérées et des sucs digestifs. Les faces latérales des cellules épithéliales sont, en effet, étroitement scellées entre elles près de leur face luminale par la fusion de protéines spécialisées de la face externe de leur membrane plasmique (● figure 3-5). Ces jonctions étanches sont imperméables et ne laissent pas passer de matière entre les cellules. Le franchissement de l'épithélium a donc lieu à travers les cellules et non pas entre elles. Ce passage à travers les cellules (transcellulaire) est contrôlé par les canaux et les transporteurs existants. Si les cellules n'étaient pas solidarisées par les jonctions étanches, il pourrait y avoir des échanges de matière incontrôlés entre les compartiments par les espaces intercellulaires. Ces jonctions évitent les fuites à travers les épithéliums.

JONCTIONS COMMUNICANTES

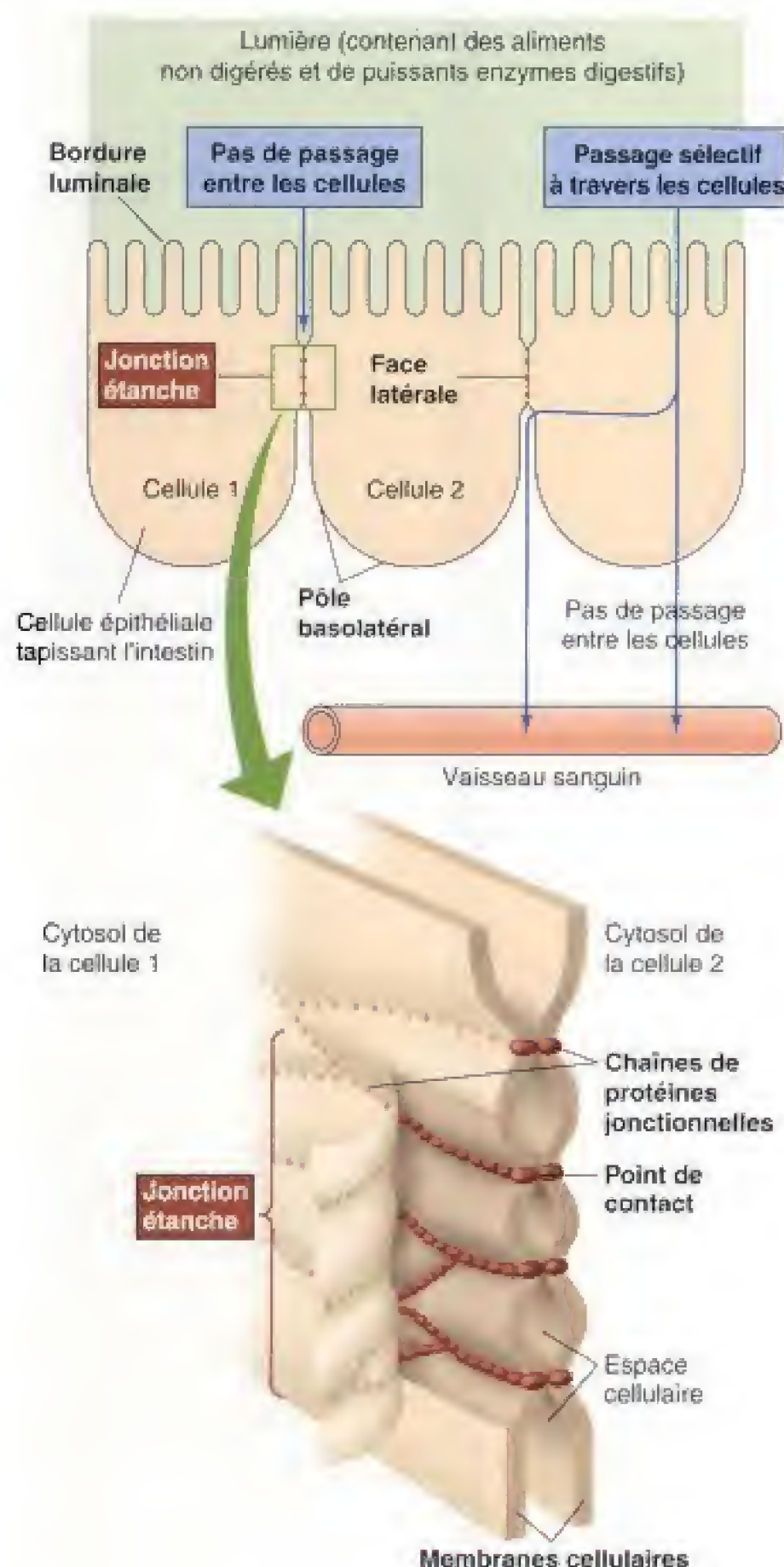
Comme le nom de **jonction communicante** l'indique, un passage existe à ce niveau entre des cellules adjacentes qui sont réunies par de fins tunnels appelés **connexons**. Un **connexon** est constitué par six sous-unités protéiques disposées en une structure tubulaire creuse. Deux connexons de cellules adjacentes sont réunis bout à bout pour former le tunnel de communication entre elles (● figure 3-6). Il s'agit donc bien de jonctions communicantes. Du fait du faible diamètre du tunnel, seules de petites molécules hydrosolubles, comme des ions, peuvent passer d'une cellule à l'autre alors que de grosses molécules comme les protéines ne le peuvent pas. C'est grâce à ces structures anatomiques que des ions (particules ayant une charge électrique) et de petites molécules peuvent s'échanger directement d'une cellule à une autre sans transiter par le LEC.

Les jonctions communicantes sont particulièrement nombreuses dans le muscle cardiaque et certains muscles lisses. Les déplacements d'ions par les jonctions communicantes transmettent l'activité électrique dans toute la masse du muscle. Comme cette activité électrique est couplée à la contraction, les jonctions communicantes sont responsables de la synchronisation de la contraction à toute la masse musculaire, par exemple dans le cas de la pompe cardiaque et de certains muscles lisses.

Il y a aussi des jonctions communicantes dans certains tissus autres que des muscles, ce qui permet le libre passage de petites molécules de nutriments entre les cellules. Par exemple, le glucose, les acides aminés et d'autres nutriments passent dans les jonctions communicantes des cellules ovariennes entourant l'ovocyte en développement qui peut ainsi stocker ces substances essentielles.

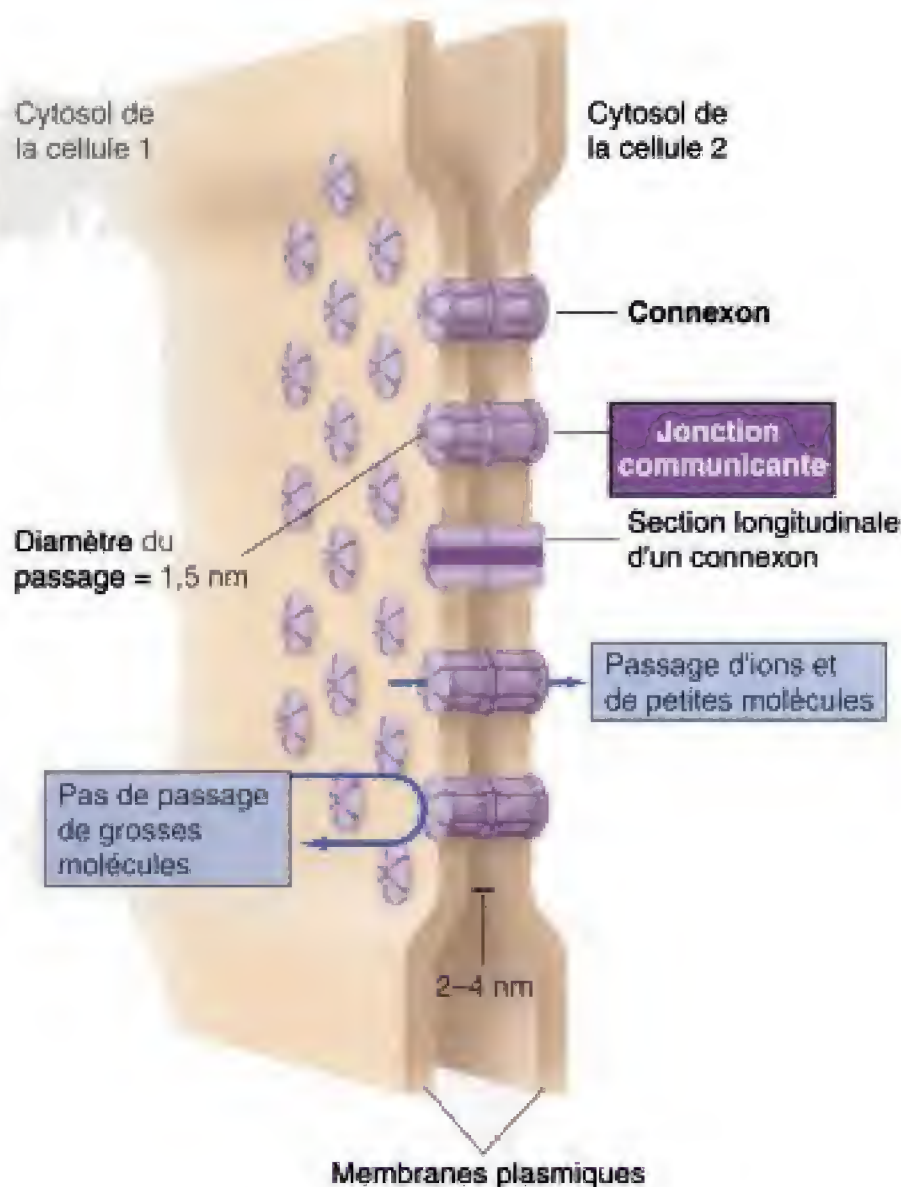
Les jonctions communicantes sont également la voie de passage de petites molécules-signal d'une cellule à une autre. Ceci permet la communication directe entre les cellules reliées par de telles jonctions et est un moyen possible de la coordination de leur activité. Les autres moyens de « se parler » qu'utilisent les cellules seront étudiés dans un autre chapitre.

Nous allons maintenant porter notre attention sur les transports membranaires en insistant particulièrement sur la façon dont la membrane cellulaire contrôle les entrées et les sorties des cellules



● FIGURE 3-5

Jonctions étanches. Ce sont des jonctions imperméables qui unissent la face latérale des cellules épithéliales près de leur surface luminale, empêchant ainsi le passage de matière entre les cellules. Il ne peut donc y avoir que des passages contrôlés à travers les cellules qui constituent de ce fait une barrière très sélective entre deux milieux de composition chimique très différente.



● FIGURE 3-6

Jonction communicante. Les jonctions communicantes (« gap junctions ») sont faites de connexons qui sont de petits tunnels permettant le passage d'ions chargés entre deux cellules adjacentes

GÉNÉRALITÉS SUR LES TRANSPORTS MEMBRANAIRES

Tout échange entre une cellule et le liquide extracellulaire alentour se fait au travers de la membrane plasmique. On dit que la membrane est perméable ou imperméable à une substance donnée selon que celle-ci peut ou ne peut pas passer à travers. La membrane plasmique a une perméabilité sélective car elle per-

met à certaines substances de la traverser et empêche les autres de le faire.

Le passage sans assistance d'une molécule à travers la membrane plasmique dépend de deux de ses propriétés : (1) sa solubilité relative dans les lipides et (2) sa taille. Les substances très liposolubles peuvent se dissoudre dans la double couche lipidique de la membrane et la traverser. Les molécules électriquement neutres ou non polaires, (comme O_2 , CO_2 et acide gras) sont très liposolubles et traversent facilement la membrane. Les particules chargées (comme les ions Na^+ et K^+) et les molécules polaires (comme le glucose et les protéines) sont peu solubles dans les lipides mais sont très hydrosolubles. La double couche lipidique est donc une barrière imperméable aux molécules peu liposolubles. Dans le cas des ions hydrosolubles (et donc insolubles dans les lipides) de diamètre inférieur à 0,8 nm, les canaux protéiques sont la seule voie de passage à travers la membrane ; seuls peuvent passer les ions pour lesquels il y a des canaux spécifiques et ouverts dans la membrane.

Les particules de faible solubilité dans les lipides (de faible liposolubilité) et trop grosses pour emprunter les canaux ne peuvent pas traverser la membrane par leurs propres moyens. Il faut cependant que certaines de ces particules traversent la membrane pour que la cellule puisse survivre et fonctionner. Le glucose est un exemple de grosse molécule très peu liposoluble qui doit entrer dans la cellule mais qui ne peut ni se dissoudre dans la double couche lipidique ni passer dans un canal. Les cellules disposent de plusieurs moyens pour aider le transport à travers la membrane de particules qui sont incapables de la franchir sans assistance.

Il ne suffit pas qu'une molécule puisse passer à travers la membrane du fait de sa liposolubilité ou par des canaux ; il faut une force pour qu'elle puisse le faire. Il y a deux grands types de force responsables du franchissement de la membrane : (1) celles qui ne coûtent pas d'énergie aux cellules, et (2) celles qui en coûtent, fournie par l'ATP (forces actives).

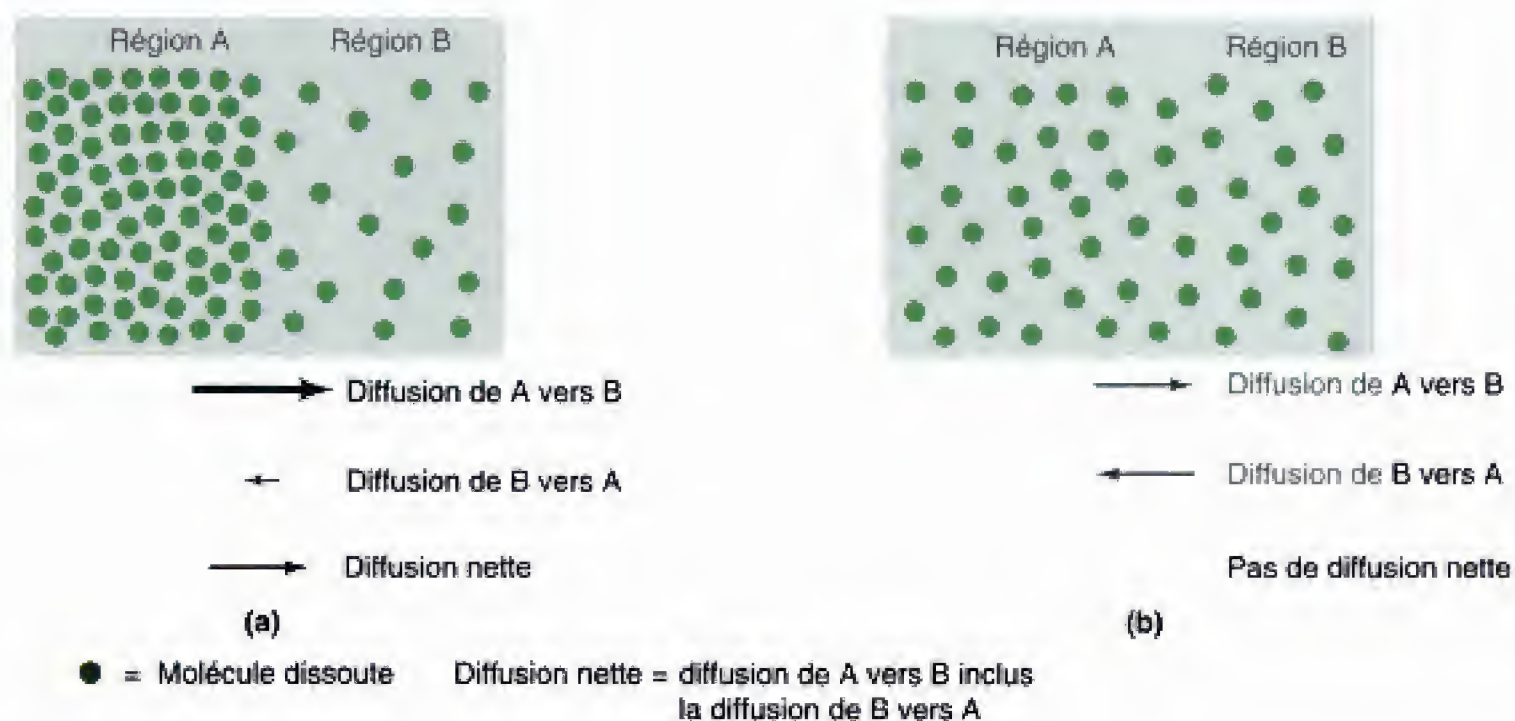
Les divers modes de transport membranaire sont exposés ci-dessous en précisant à chaque fois s'il s'agit d'un transport avec ou sans assistance et d'un transport actif ou passif.

TRANSPORT MEMBRANAIRE SANS ASSISTANCE

Les molécules (ou les ions) capables de traverser passivement la membrane cellulaire par leurs propres moyens sont mus par deux forces : diffusion sous l'effet d'un gradient de concentration et/ou déplacement sous l'effet d'un gradient électrique

■ Les particules qui peuvent traverser passivement la membrane plasmique diffusent sous l'effet de leur différence de concentration

Toutes les molécules (ou les ions) sont continuellement animées de mouvements aléatoires aux températures supérieures au zéro absolu sous l'effet de l'énergie thermique. Ces mouvements sont particulièrement importants dans les fluides, liquides et gaz, où les molécules ont plus de liberté pour se déplacer avant d'entrer en collision avec d'autres molécules. Chaque molécule se déplace au hasard dans n'importe quelle direction. Le résultat de ces mouvements aléatoires est que les molécules entrent souvent en



● FIGURE 3-7

Diffusion a) Diffusion sous l'effet d'un gradient de concentration ; b) État d'équilibre.

collision et rebondissent dans n'importe quelle direction comme le font des billes de billard. Plus la concentration de molécules dans un milieu est forte, plus le risque de collision est grand. Par conséquent les molécules contenues dans un espace donné finissent par être réparties uniformément. Ce mélange aléatoire des molécules porte le nom de **diffusion** (du latin *diffundere*, répandre). Dans l'exemple de la ● figure 3-7a, la concentration diffère entre les solutions A et B. Une telle différence de concentration entre deux régions contiguës est appelée **gradient de concentration** (ou **gradient chimique**). Les collisions au hasard sont plus fréquentes en A qu'en B du fait de la plus grande concentration de la molécule. De ce fait, plus de molécules iront de A vers B que dans le sens opposé. Des deux côtés, il y a agitation aléatoire des molécules mais le mouvement net par diffusion se fait de la zone de forte concentration vers la zone de faible concentration.

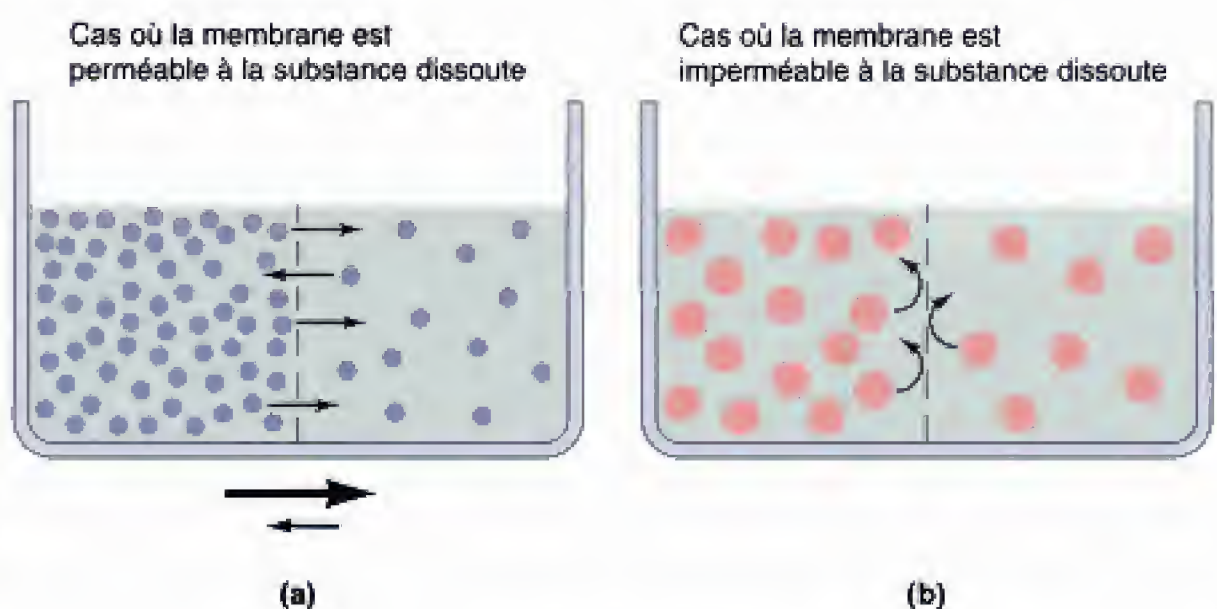
Par **diffusion nette** on entend la différence entre les deux mouvements opposés. Si dix molécules passent de A en B dans le même temps que deux seulement passent de B en A, la diffusion nette de A vers B est de huit molécules. La diffusion nette se poursuivra jusqu'à ce que la répartition de la molécule entre les deux zones soit homogène et qu'il n'y ait plus de gradient de concentration (● figure 3-7b). À ce stade, alors même que des molécules sont toujours en mouvement, il n'y a plus de diffusion nette parce que le déplacement de molécules de A vers B est exactement compensé par celui de molécules de B vers A. Cette situation est celle de l'état d'équilibre et est caractéristique de l'état stable.

Que se passe-t-il si une membrane plasmique est interposée entre deux zones où la concentration d'une substance n'est pas la même ? Si la membrane est perméable à la sub-

stance, il y aura diffusion nette de celle-ci sous l'effet de son gradient de concentration de la zone à forte concentration vers celle à faible concentration (● figure 3-8a). Il s'agit d'un transport membranaire passif sans coût en énergie pour la cellule. C'est ainsi que l'O₂ passe de l'air au sang à travers la paroi des alvéoles pulmonaires. Le sang qui arrive au poumon est pauvre en O₂ puisque les tissus y ont prélevé l'O₂ nécessaire au métabolisme cellulaire. À l'opposé, l'air des poumons est plus riche en O₂ puisque la respiration en assure en permanence le renouvellement. Du fait du gradient de concentration correspondant, il y a diffusion nette d'O₂ vers le sang qui traverse les poumons. Le sang, qui quitte les poumons en direction du reste de l'organisme, a donc gagné de l'O₂.

● FIGURE 3-8

Diffusion à travers une membrane. a) Diffusion nette à travers la membrane le long du gradient de concentration. b) Pas de diffusion à travers la membrane malgré l'existence du gradient de concentration.



LOI DE DIFFUSION DE FICK

D'autres facteurs que la différence de concentration ont un rôle dans la diffusion à travers une membrane. L'effet d'ensemble de ces facteurs est exprimé par la loi de la diffusion de Fick, (▲ tableau 3-1). Il faut remarquer que plus la surface disponible est grande, plus la diffusion est importante. Il y a dans l'organisme plusieurs stratégies pour accroître la surface disponible pour la diffusion ou d'autres types de transport. Par exemple, les possibilités d'absorption dans le tube digestif sont accrues par les microvillosités qui augmentent considérablement la zone de contact entre la surface disponible pour l'absorption et le contenu riche en nutriments de l'intestin grêle (cf. p. 37). À l'opposé, la diminution anormale de la surface de la membrane réduit la diffusion. C'est le cas, par exemple, dans l'emphysème où l'échange d'O₂ et de CO₂ entre le sang et l'air est réduit. Dans cette maladie, les parois des alvéoles sont détruites ce qui réduit la surface disponible pour les échanges gazeux pulmonaires.

En outre, plus le trajet à parcourir par diffusion est long, plus lente est la diffusion. Les membranes où se produit la diffusion sont normalement relativement minces comme c'est le cas de celle qui sépare l'air et le sang dans les poumons. L'épaississement de cette interface (dans les pneumonies par exemple) gêne l'échange d'O₂ et de CO₂. De plus ce n'est que sur de courtes distances que la diffusion est un moyen d'échanges efficace entre les cellules et leur environnement. Elle est beaucoup trop lente dès que la distance est de l'ordre du centimètre. À titre d'exemple, il faudrait des mois ou même des années pour que l'O₂ diffuse de la surface du corps jusqu'aux cellules qu'il contient. C'est dire l'importance du réseau de petits vaisseaux sanguins grâce auxquels des matériaux sont apportés ou enlevés par le sang dans l'intimité des tissus de sorte que la distance à parcourir par diffusion entre le sang et les cellules n'exède jamais plus de quelques cellules.

▲ TABLEAU 3-1

Facteurs dont dépend le débit de substance diffusant à travers une membrane (Loi de la diffusion de Fick).

FACTEUR	EFFET SUR LA DIFFUSION NETTE
↑ de la différence de concentration (ΔC)	↑
↑ de la perméabilité de la membrane pour la substance (P)	↑
↑ de la surface de la membrane (A)	↑
↑ du poids moléculaire de la substance (PM)	↓
↑ de la distance à parcourir (épaisseur de la membrane) (ΔX)	↓

Relation de Fick simplifiée :

$$\text{Débit net par diffusion (Q)} = \frac{\Delta C \cdot P \cdot A}{MW \cdot \Delta X}$$

$$\left[\frac{P}{\sqrt{MW}} = \text{Coefficient de diffusion (D)} \right]$$

$$\text{En réécrivant : } Q \propto \frac{\Delta C \cdot A \cdot D}{\Delta X}$$

Les ions capables de traverser la membrane se déplacent aussi sous l'effet de leur gradient électrique

Les mouvements d'ions (particules chargées électriquement en raison de la perte ou du gain d'un ou de plusieurs électrons) dépendent aussi de leur charge. Les charges identiques (de même signe) se repoussent alors que les charges opposées s'attirent. S'il y a différence relative de charges entre deux régions, les ions à charge positive (*cations*) tendent à aller vers la zone la plus négative et les ions à charge négative (*anions*) vers la zone la plus positive. La différence de charge entre deux régions crée un **gradient électrique** sous l'effet duquel les ions se déplacent de façon passive. Comme les cellules ne dépensent pas d'énergie quand les ions se déplacent le long d'un gradient électrique, il s'agit d'un transport passif. Quand il y a un gradient électrique entre le LIC et le LEC, seuls les ions auxquels la membrane est perméable peuvent se déplacer sous l'effet du gradient.

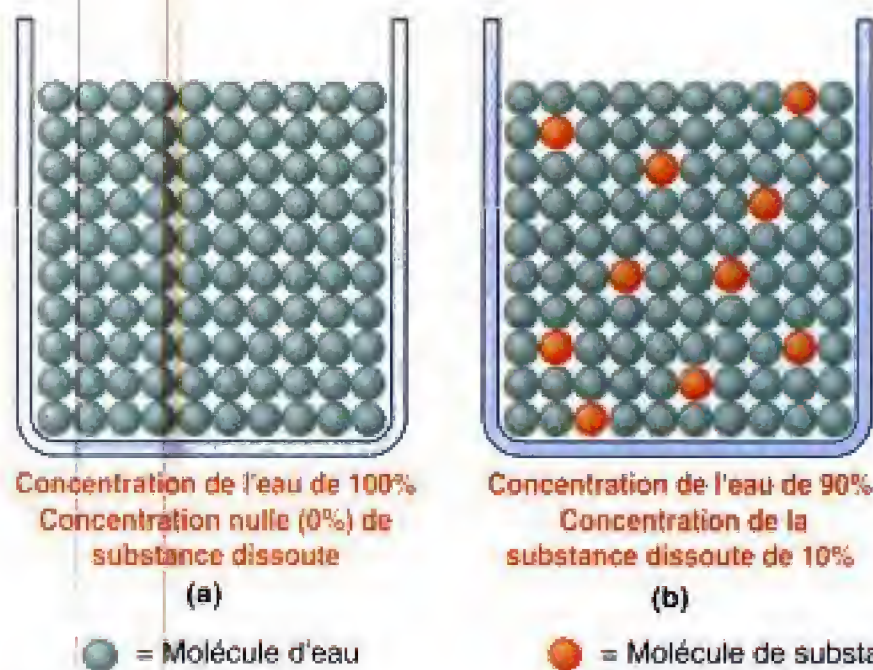
À un moment donné, un ion peut être soumis à l'influence d'un gradient électrique et d'un gradient de concentration (chimique). La combinaison simultanée de ces deux gradients pour un ion donné est appelée **gradient électrochimique**. Le rôle d'un tel gradient dans les propriétés électriques de la membrane plasmique est exposé plus loin dans ce même chapitre.

L'osmose est la diffusion nette de l'eau sous l'effet de son propre gradient de concentration

L'eau traverse aisément la membrane plasmique. Les molécules d'eau sont assez petites pour s'infiltrer aisément entre les molécules de phospholipides de sa double couche lipidique. Dans certaines cellules des protéines de la membrane forment des **aquaporines** qui sont des canaux spécifiques de l'eau. La force motrice de la diffusion de l'eau à travers la membrane est la même que dans le cas d'autres molécules diffusibles, à savoir son gradient de concentration. On entend habituellement par *concentration* la quantité de substance soluble rapportée au volume du liquide dans lequel elle est dissoute. Il faut bien comprendre, toutefois, que l'addition d'une substance dissoute dans de l'eau pure réduit la concentration de l'eau. En règle générale, une molécule de substance dissoute déplace une molécule d'eau.

Comparons la concentration de l'eau et de la substance dissoute dans les deux récipients de la ● figure 3-9. Le récipient du panneau (a) est plein d'eau pure ; la concentration de celle-ci est donc de 100 % et celle de la substance dissoute est de 0 %. Dans le panneau (b), 10 % des molécules d'eau ont été remplacées par la substance dissoute. La concentration de l'eau est maintenant de 90 %, plus faible qu'en (a) et celle de la substance dissoute est de 10 %, plus forte qu'en (a). Ainsi quand la concentration de la substance dissoute augmente, celle de l'eau diminue en proportion.

Soit des solutions, dont la concentration en substance dissoute diffère ainsi, que celle de l'eau, sont séparées par une membrane perméable à l'eau, comme l'est la membrane plasmique (● figure 3-13). L'eau diffuse sous l'effet de son gradient de concentration de la zone où sa concentration est forte vers la zone où elle est faible, (c'est-à-dire de la zone à faible vers celle à forte concentration de substance dissoute). La diffusion nette de l'eau est connue sous le nom d'**osmose**. Comme on parle toujours de la concentration de substance dissoute dans une solution, on dit



● FIGURE 3-9

Relations entre la concentration de l'eau et d'une substance dissoute dans une solution. a) Eau pure. b) Solution.

que l'eau se déplace par osmose vers la zone où la concentration de substance dissoute est la plus forte. Par facilité, on peut se dire que la substance dissoute attire l'eau ; mais en réalité, l'osmose n'est rien d'autre que la diffusion de l'eau sous l'effet de son propre gradient de concentration.

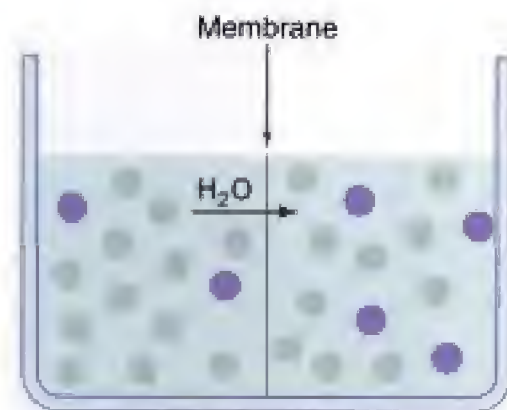
Jusqu'à maintenant, nous avons fait abstraction d'éventuels déplacements de substance dissoute. Comparons maintenant les résultats de l'osmose selon que la substance dissoute peut ou ne peut pas traverser la membrane.

OSMOSE EN CAS DE SÉPARATION DE SOLUTIONS INÉGALES PAR UNE MEMBRANE PERMÉABLE À LA SUBSTANCE DISSOUE

Faisons l'hypothèse que deux solutions de concentration différente sont séparées par une membrane qui est perméable à l'eau et à la substance dissoute. Comme la membrane est perméable à la substance dissoute aussi bien qu'à l'eau, la substance dissoute va se déplacer sous l'effet de son gradient de concentration dans le sens opposé au mouvement net de l'eau (● figure 3-11). Ces mouvements continuent jusqu'à ce que la répartition de l'eau et celle de la substance dissoute soient égales des deux côtés de la membrane. Il n'y a plus de gradients de concentration et l'osmose cesse. Le volume final des compartiments, une fois l'équilibre atteint, est le même qu'au début. Les molécules d'eau et de substance dissoute ont simplement changé de place d'un compartiment à l'autre jusqu'à ce qu'elles soient également réparties ; en d'autres termes, autant de molécules d'eau sont passées du côté 1 au côté 2 que de molécules de substance dissoute du côté 2 au côté 1.

OSMOSE EN CAS DE SÉPARATION DE DEUX SOLUTIONS INÉGALES D'UNE SUBSTANCE DISSOUE PAR UNE MEMBRANE IMPERMÉABLE À CELLE-CI

Faisons maintenant l'hypothèse que deux solutions de concentration inégale sont séparées par une membrane perméable à l'eau et imperméable à la substance dissoute. Comme la membrane n'est pas perméable à la substance dissoute, celle-ci ne peut pas la traverser sous l'effet de son gradient de concentration (● figure 3-12). Initialement, les gradients de concentration sont les mêmes que dans le



Concentration de l'eau la plus forte et de la substance dissoute la plus faible

Concentration de l'eau la plus faible et de la substance dissoute la plus forte

● = Molécule d'eau

● = Molécule de substance dissoute

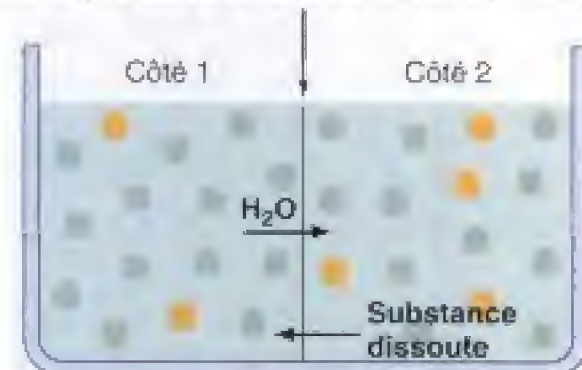
● FIGURE 3-10

Osmose.

● FIGURE 3-11

Mouvements d'eau et d'une substance dissoute distribués inégalement de part et d'autre d'une membrane perméable

Membrane perméable à l'eau et à la substance dissoute

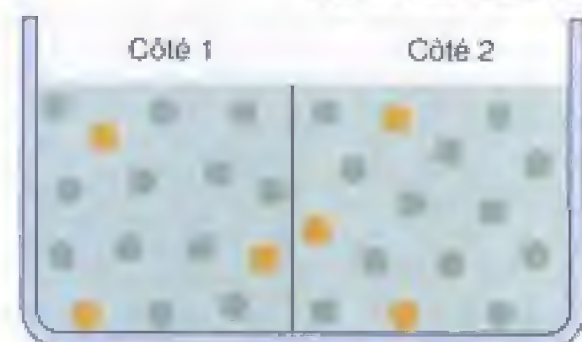


Concentration de l'eau la plus forte et de la substance dissoute la plus faible

Concentration de l'eau la plus faible et de la substance dissoute la plus forte

De l'eau passe du côté 1 vers le côté 2 sous l'effet de son gradient de concentration

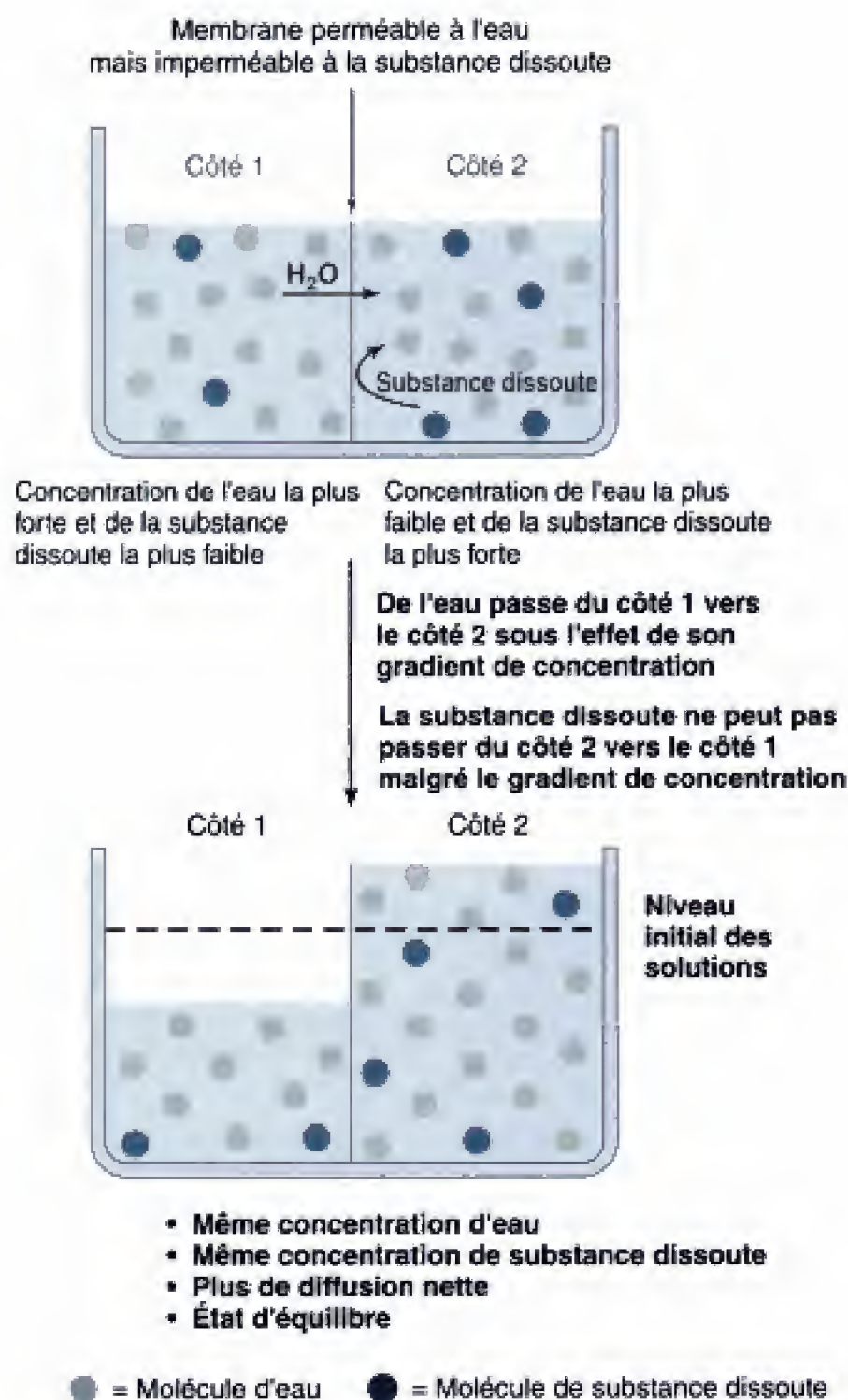
De la substance dissoute passe du côté 2 vers le côté 1 sous l'effet de son gradient de concentration



- Même concentration d'eau
- Même concentration de substance dissoute
- Plus de diffusion nette
- État d'équilibre

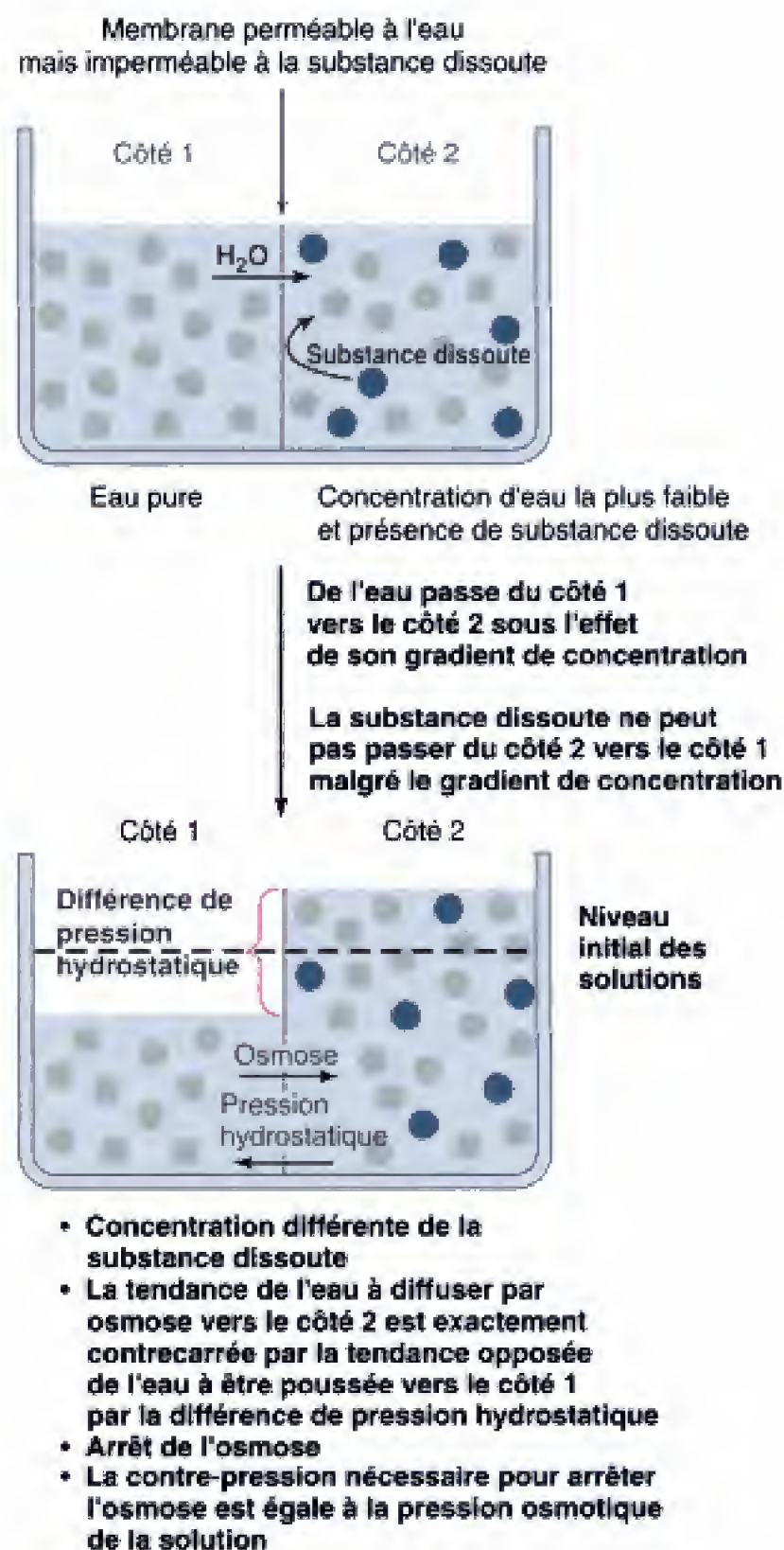
● = Molécule d'eau

● = Molécule de substance dissoute



● FIGURE 3-12

Osmose en cas de différence de concentration d'une substance dissoute non pénétrante



● FIGURE 3-13

Mouvements d'eau et d'une substance dissoute distribués inégalement de part et d'autre d'une membrane imperméable à la substance dissoute.

cas précédent. Mais tandis qu'il y a diffusion nette d'eau du côté 1 vers le côté 2, la substance dissoute ne peut pas se déplacer. Conséquence du mouvement isolé de l'eau, le volume augmente du côté 2 tandis qu'il baisse d'autant du côté 1. La perte d'eau cause l'augmentation de concentration de la substance dissoute du côté 1 ; inversement l'addition d'eau fait diminuer la concentration de la substance dissoute du côté 2. Finalement, la concentration de l'eau et celle de la substance dissoute deviennent les mêmes des deux côtés de la membrane. Mais, à la différence du cas précédent de membrane perméable à la substance dissoute, le volume final des deux compartiments a changé. Le volume du côté ayant initialement la plus forte concentration de substance dissoute a augmenté.

OSMOSE EN CAS DE SÉPARATION D'EAU PURE ET D'UNE SOLUTION DE SUBSTANCE DISSOUE PAR UNE MEMBRANE IMPERMÉABLE À CELLE-CI

Que se passe-t-il s'il y a de l'eau pure du côté 1 et une substance dissoute à laquelle la membrane est imperméable du côté 2 ?

(● figure 3-13). Il y a passage d'eau par osmose du côté 1 vers le côté 2, mais l'égalité de concentration entre les deux compartiments ne peut pas être atteinte.

Peu importe la dilution atteinte dans le compartiment 2 du fait de l'entrée d'eau par osmose, il ne s'agira jamais d'eau pure, pas plus que le côté 1 ne peut gagner de substance dissoute. Puisque l'équilibre n'est jamais atteint, la diffusion nette de l'eau, l'osmose, continue-t-elle sans s'affaiblir jusqu'à ce que toute l'eau ait quitté le côté 1 ? La réponse est non. Comme le volume augmente dans le compartiment 2, il se crée une différence de pression (hydrostatique) du liquide entre les deux compartiments.

La pression hydrostatique d'un liquide est la pression exercée par un liquide stationnaire sur un objet, ici la membrane. La pression hydrostatique exercée par la plus grande hauteur de liquide du côté 2 est plus forte que celle du côté 1. La différence de pression hydrostatique tend à pousser le liquide du côté 2 vers le côté 1.

La pression osmotique d'une solution exprime la tendance de l'eau à entrer dans cette solution en raison des concentrations relatives de l'eau et de la substance dissoute. Le mouvement net de l'eau continue jusqu'à ce que la pression hydrostatique contre-balance exactement la pression osmotique. La valeur de cette contre-pression hydrostatique pour laquelle l'osmose cesse totalement est la pression osmotique de la solution. Plus forte est la concentration de substance dissoute et plus faible est la concentration de l'eau, plus grande est la force qui entraîne l'eau par osmose de l'eau pure vers la solution et plus forte est la contre-pression nécessaire pour interrompre l'osmose ; en d'autres termes plus forte est la pression osmotique de la solution. Ainsi, la pression osmotique d'une solution très concentrée est plus forte que celle d'une solution peu concentrée.

TONICITÉ

La tonicité d'une solution dans laquelle se trouve une cellule est une mesure de l'effet qu'elle exerce sur le volume cellulaire qui peut augmenter, diminuer ou être inchangé. La tonicité est fonction de la concentration des substances non pénétrantes. Les substances qui peuvent traverser la membrane cellulaire se répartissent également entre le LEC et le LIC et ne causent pas d'osmose. Une solution isotonique (du grec *isos*, égal) a la même concentration de substances non pénétrantes que les cellules normales de l'organisme. Quand une cellule baigne dans une solution isotonique, il n'y a ni entrée ni sortie d'eau par osmose de sorte que le volume de la cellule ne change pas. C'est pour cela qu'il est nécessaire que le LEC reste isotonique afin qu'il n'y ait pas de mouvement net d'eau à travers la membrane des cellules de l'organisme. Ceci est tout particulièrement important pour les cellules du cerveau qui ne fonctionnent pas normalement pour peu que leur volume soit augmenté ou réduit.

Tout changement de la concentration de substances non pénétrantes dans le LEC cause une différence de concentration de l'eau de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le déplacement d'eau par osmose qui en résulte cause le changement de volume des cellules. Ceci est aisément démontré par une expérience simple qui consiste à placer des globules rouges dans des solutions de concentration différente de substances non pénétrantes. Normalement le plasma dans lequel les globules sont en suspension a la même pression osmotique que le liquide contenu dans ces cellules de sorte que leur volume est constant. Si les globules rouges sont placés dans une solution hypotonique diluée (du grec *hypo*, au dessous) dont la concentration en substances dissoutes non pénétrantes est inférieure à la normale (et par conséquent la concentration d'eau plus forte), de l'eau entre dans les cellules par osmose. Le gain net d'eau par les cellules les fait gonfler au point même d'éclater. Si par contre les globules sont placés dans une solution hypertonique (du grec *hyper*, au-dessus) dont la concentration en substances non pénétrantes est supérieure à la normale (et par conséquent la concentration d'eau plus faible), les cellules se ratatinent par suite de la perte d'eau par osmose. Il est donc essentiel que la concentration de substances non pénétrantes dans le LEC soit rapidement ramenée à la normale au cas où il deviendrait hypotonique (en cas d'ingestion excessive d'eau) ou hypertonique (en cas de perte excessive d'eau comme lors d'une diarrhée abondante).

TRANSPORT ASSISTÉ À TRAVERS LA MEMBRANE

Tous les types de transport décrits jusqu'ici — diffusion le long d'un gradient chimique ou électrique, osmose — portent sur des molécules auxquelles leur liposolubilité ou leur petite taille confèrent la possibilité de franchir la membrane plasmique. De grosses molécules faiblement liposolubles, comme les protéines, les acides aminés et le glucose, ne peuvent pas passer à travers la membrane quelles que soient les forces qui leur sont appliquées. L'imperméabilité de la membrane s'oppose à la fuite des grosses protéines polaires hors des cellules. Ces protéines restent donc à leur place dans les cellules où elles peuvent jouer leur rôle, celui par exemple d'enzymes.

Mais comme les grosses molécules peu liposolubles ne peuvent pas traverser la membrane par leurs propres moyens, la cellule doit disposer de mécanismes pour transporter de telles molécules vers son intérieur ou son extérieur quand cela est nécessaire. Par exemple, la cellule doit importer des nutriments essentiels, comme le glucose pour la production d'énergie et les acides aminés pour la synthèse des protéines, et exporter des déchets du métabolisme et des produits de sécrétion comme les hormones protéiques et les enzymes. En outre, la diffusion ne rend pas compte de tous les mouvements de petits ions. La cellule dispose de deux moyens pour effectuer ces transports sélectifs de grosses molécules ou de particules plurimoléculaires entre le LEC et le LIC : les *transporteurs spécialisés* et les *vésicules de transport*.

■ Les transporteurs spécialisés à travers la membrane changent de forme

Toutes les protéines transporteurs traversent la membrane de part en part et sont capables de changer de configuration de telle sorte que leurs sites de liaison soient alternativement exposés à chaque face de la membrane. Le transporteur exécute un mouvement de « bascule » tel que les sites de liaison qu'il contient soient alternativement situés du côté du LEC ou du LIC. Une représentation schématique et hypothétique d'un transporteur spécialisé fait l'objet de la ● figure 3-14. L'attachement de la molécule à transporter au site de liaison sur une face de la membrane (étape 1) cause le changement de forme du transporteur tel que le même site passe sur l'autre face (étape 2). La molécule en cause, étant passée d'un côté à l'autre de la membrane, se détache alors du transporteur (étape 3). Après le détachement de son passager, le transporteur reprend sa forme initiale (étape 4).

Les systèmes transporteurs ont trois caractères importants dont dépendent la nature et la quantité de substance transportée à travers la membrane : spécificité, saturabilité et compétition.

1. **Spécificité.** Chaque transporteur est spécialisé dans le transport d'une substance particulière ou, tout au plus, de substances chimiques très proches. Par exemple, les acides aminés ne peuvent pas se lier au transporteur du glucose, mais certains acides aminés utilisent le même transporteur. La sélectivité des transports cellulaires est liée à des différences d'équipement en transporteur.

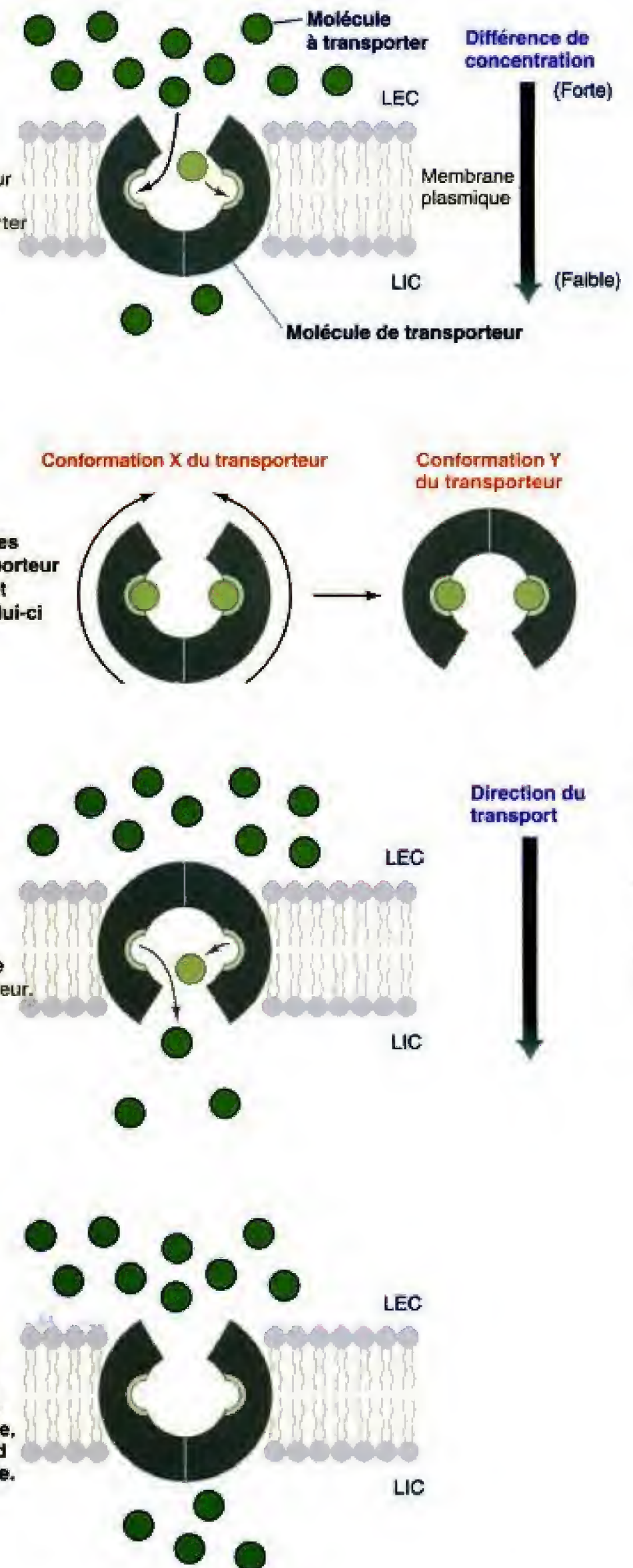
2. **Saturation.** La quantité de substance qui peut être transportée à travers la membrane dans un temps donné est limitée ; c'est-à-dire qu'il y a un nombre limité de sites accepteurs d'une membrane donnée pour une substance particulière. Cette limite est le transport maximal (T_m). Tant que celui-ci n'est pas atteint,

● FIGURE 3-14

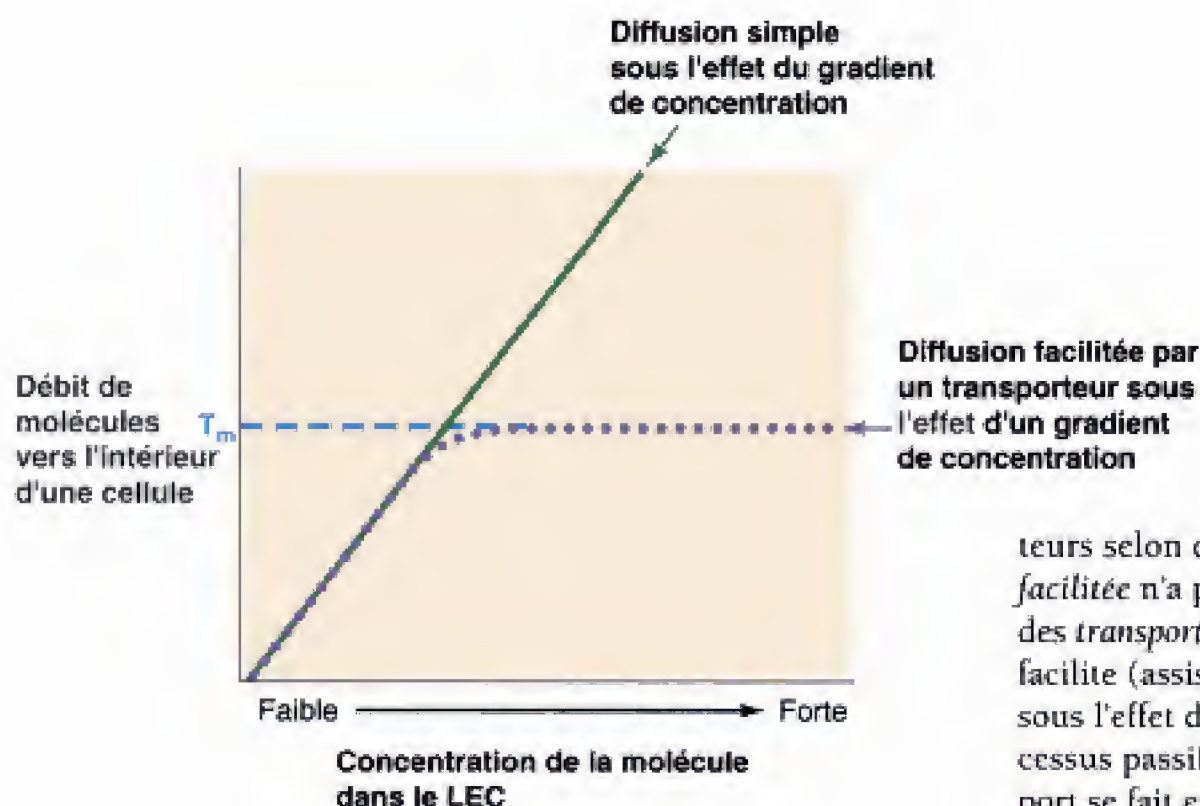
Transport par l'intermédiaire d'un transporteur : diffusion facilitée

le nombre de sites accepteurs occupés par une substance et, par conséquent, la quantité transportée en un temps donné, sont proportionnels à la concentration ; plus il y a de substances disponibles plus il y en a de transportées. Une fois le T_m atteint, le transporteur est saturé (tous les sites accepteurs sont occupés) et le débit de substance transportée à travers la membrane est maximal et ne croît plus même si la concentration augmente (● figure 3-15).

Utilisons comme analogie le cas d'un traversier « ferry-boat » qui peut transporter au maximum 100 personnes par heure. Si 25 personnes montent à bord, elles seront toutes transportées dans l'heure. S'il y a 50 passagers, soit deux fois plus, le nombre de personnes transportées dans l'heure sera de 50 soit deux fois plus. Une telle proportionnalité entre le nombre de personnes attendant de monter à bord et la capacité de transport du traversier existe tant que celui-ci n'est pas plein (tant que son T_m n'est pas atteint). La capacité maximale de transport est de 100 personnes dans l'heure. Même si 150 personnes attendent, ce nombre de 100 par heure ne peut pas être dépassé. La saturation des transporteurs est le facteur limitant du transport de certaines substances par les reins au cours de la formation de l'urine et de celui d'aliments digérés par la muqueuse de l'intestin. Dans certains cas, la capacité de transport est modifiée, par exemple par une hormone, du fait de changement du nombre de sites accepteurs et de l'affinité du transporteur pour son « passager ». Par exemple, l'insuline, qui est une hormone, augmente fortement l'entrée du glucose dans la plupart des cellules de l'organisme en provoquant l'augmentation du nombre de transporteurs spé-



cifiques. Dans le diabète sucré, le manque d'insuline entrave sévèrement la captation cellulaire et l'utilisation du glucose par l'organisme comme source d'énergie.



● FIGURE 3-15

Comparaison entre la diffusion simple sous l'effet d'un gradient de concentration et la diffusion facilitée par un transporteur. Dans le cas de la diffusion simple, le débit de substance vers l'intérieur d'une cellule est proportionnel à la concentration de la substance dans le liquide extracellulaire. Dans le cas de diffusion facilitée, le débit de substance transportée vers l'intérieur de la cellule est proportionnel à la concentration de la substance dans le liquide extracellulaire jusqu'à ce que le transporteur soit saturé ; le débit de substance transportée atteint alors son maximum et il n'augmente plus si la concentration de la substance dans le liquide extracellulaire augmente encore plus.

3. **Compétition.** Plusieurs substances voisines peuvent entrer en compétition pour traverser la membrane grâce au même transporteur. Si un même site de liaison peut être occupé par plusieurs types de molécules, la quantité de chacune d'elles transportée dans un temps donné sera moindre que si elles étaient présentes isolément à la même concentration. Pour illustrer ceci, supposons que les 100 sièges (sites de liaison) du traversier puissent être occupés aussi bien par des hommes que par des femmes. Si les candidats au passage sont tous des hommes, 100 d'entre eux peuvent être transportés à chaque passage. Il en est de même si les candidates au passage sont toutes des femmes. Par contre, s'il y a des hommes et des femmes qui attendent, il y aura compétition pour les sièges disponibles et le nombre de passagers de chaque sexe sera inférieur à 100 à chaque traversée ; par

exemple 50 de chaque sexe pour un nombre total toujours égal à 100. En d'autres mots, quand deux molécules utilisent le même transporteur, par exemple les deux acides aminés glycine et alanine, la présence concomitante des deux réduit la capacité de transport de chacun.

■ Le passage par un transporteur spécialisé peut être actif ou passif

Il y a deux variétés de systèmes transporteurs selon que de l'énergie est ou non nécessaire : la *diffusion facilitée* n'a pas besoin d'énergie tandis qu'il en faut dans le cas des *transports actifs*. Dans la *diffusion facilitée*, un transporteur facilite (assiste) la traversée de la membrane par une substance sous l'effet de son gradient de concentration. Il s'agit d'un processus passif qui ne nécessite pas d'énergie parce que le transport se fait en suivant le gradient de concentration. La diffusion sans assistance décrite précédemment est parfois appelée *diffusion simple* pour la différencier de la diffusion facilitée. À l'opposé, le *transport actif* a besoin d'énergie pour que le transporteur déplace son passager contre un gradient de concentration, c'est-à-dire d'une région de faible à une de forte concentration. Ceci est analogue au cas d'une voiture sur une route vallonnée. Elle n'a pas besoin d'énergie dans les descentes mais elle en consomme dans les montées sous forme d'essence.

DIFFUSION FACILITÉE

L'exemple le plus notable de diffusion facilitée est le transport de glucose vers l'intérieur des cellules. La concentration de glucose est plus forte dans le sang que dans les tissus ; le sang est régulièrement réapprovisionné en glucose par l'alimentation et à partir des réserves de l'organisme. Simultanément, les cellules métabolisent le glucose quasiment au fur et à mesure de son entrée dans les cellules. Il y a donc en permanence un gradient de concentration favorable à la diffusion nette du glucose vers les cellules. Mais le glucose, qui est une molécule polaire et est une trop grosse molécule pour passer dans un canal, ne peut pas traverser les membranes cellulaires par ses propres moyens. S'il n'y avait pas le transporteur du glucose pour faciliter la traversée de la membrane, les cellules manqueraient de leur combustible préféré.

Les sites de liaison du transporteur en jeu dans la diffusion facilitée peuvent se lier à leur passager moléculaire des deux côtés de la membrane (● figure 3-14). La liaison du passager déclenche la bascule du transporteur qui peut ainsi le déposer du côté opposé de la membrane. Parce qu'il y a plus de molécules en attente du côté de la plus forte concentration, le transport net a toujours lieu de cette zone vers celle où la concentration est plus basse. De façon caractéristique d'un transporteur, le transport par diffusion facilitée est limité par la saturation des sites de liaison, à la différence de la diffusion simple qui est toujours proportionnelle au gradient de concentration (● figure 3-15).

TRANSPORT ACTIF

Le transport actif repose aussi sur un transporteur protéique pour transférer une substance à travers la membrane, mais dans ce cas contre son gradient de concentration. C'est le cas, par exemple, de la capture de l'iode par les cellules de la thyroïde puisque 99 % de l'iode de l'organisme est concentré dans cette

glande endocrine. Pour faire passer l'iode du sang où sa concentration est faible dans la thyroïde où elle est forte, il faut de l'énergie pour que le transporteur fonctionne. Plus particulièrement, l'énergie fournie sous la forme d'ATP est utilisée dans les transports actifs pour changer l'affinité des sites de liaison selon la face de la membrane où ils sont exposés. À l'opposé, l'affinité des sites de liaison du transporteur ne change pas qu'ils soient exposés à la face externe ou interne de la membrane dans le cas de la diffusion facilitée.

Dans le cas d'un transport actif, l'affinité des sites de liaison est plus grande du côté de la plus faible concentration du passager en raison de la *phosphorylation* du transporteur de ce côté (● figure 3-16, étape 1). Le transporteur a une activité ATPase et détache le phosphate terminal de l'ATP qui est converti en ADP et phosphate inorganique libre (cf. p. 27). Le groupe phosphate se lie alors au transporteur. La phosphorylation et la liaison concomitante du passager ont lieu du côté où celui-ci est à faible concentration et entraînent le changement de configuration du transporteur tel que le passager se trouve exposé alors du côté opposé de la membrane là où la concentration est la plus forte (● figure 3-16, étape 2). Ce changement de configuration permet la déphosphorylation, c'est-à-dire que le groupe phosphate se détache du transporteur. La perte du phosphate est associée à la réduction de l'affinité des sites de liaison de sorte que le passa-

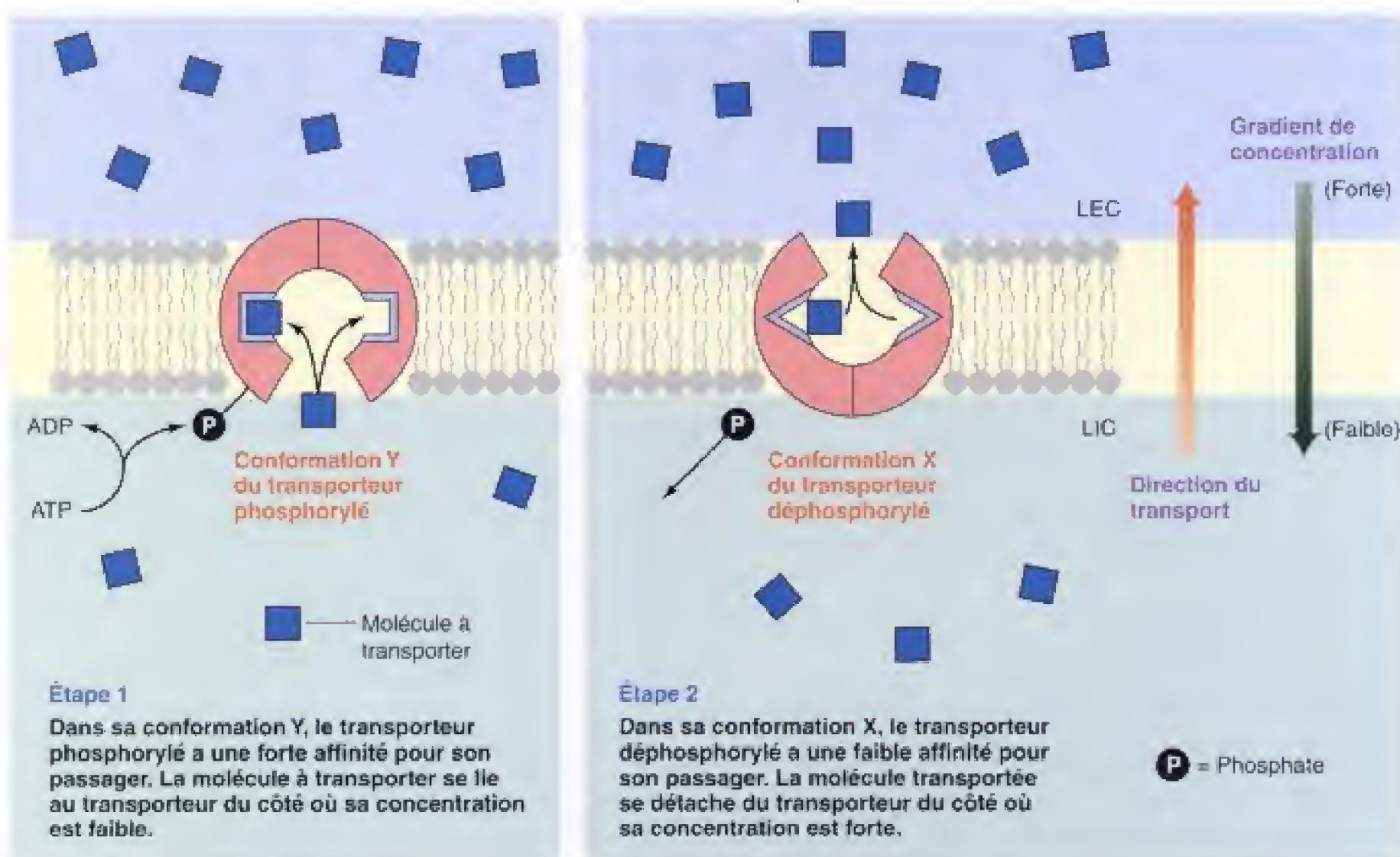
ger est libéré du côté de la plus forte concentration. Le transporteur reprend alors sa configuration initiale. L'ATP est donc utilisé dans le cycle phosphorylation-déphosphorylation du transporteur ; il sert à modifier l'affinité des sites de liaison de celui-ci aux faces opposées de la membrane de sorte que la substance transportée aille de la zone de faible vers celle de forte concentration. Ces systèmes de transport sont souvent appelés *des pompes*, par analogie avec les pompes qui utilisent de l'énergie pour faire monter de l'eau contre la force gravitationnelle.

POMPE $\text{Na}^+ - \text{K}^+$

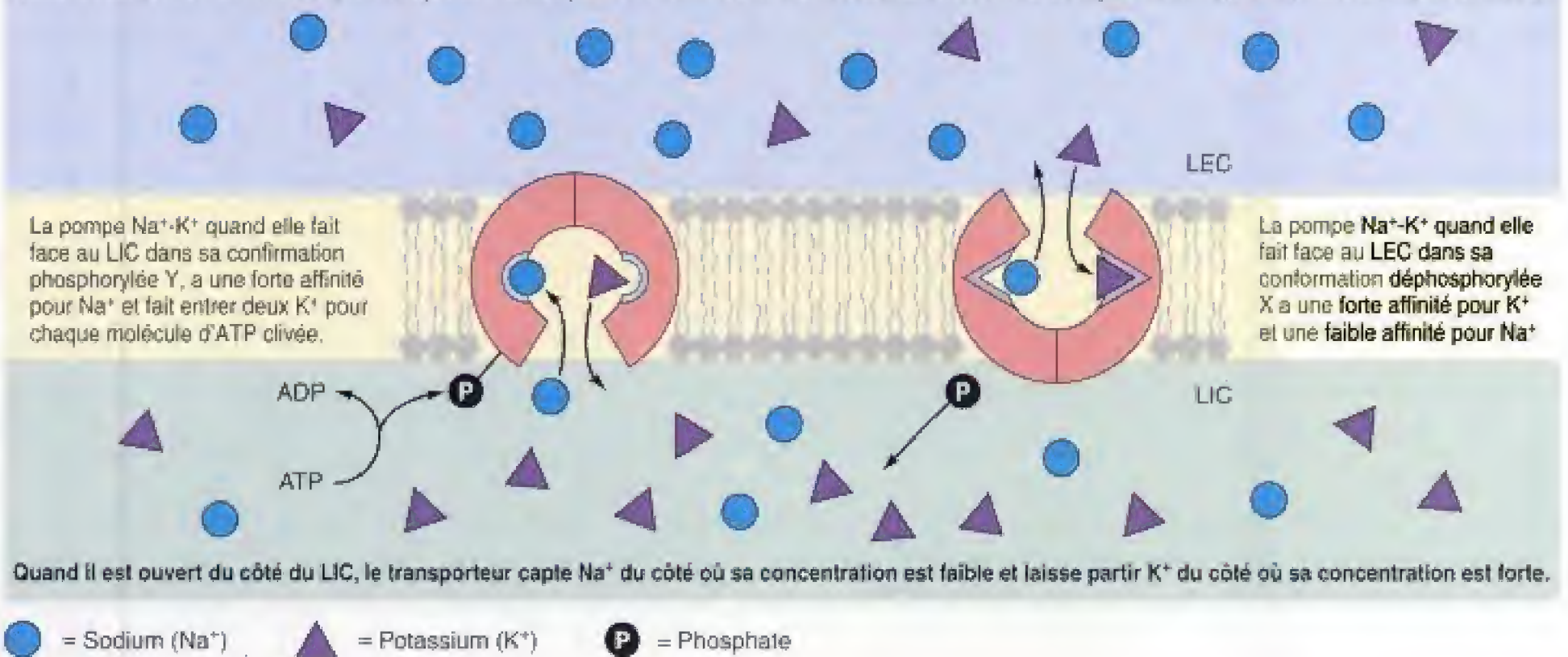
Les mécanismes de transport actif de deux substances différentes, simultanément dans le même sens ou successivement en sens inverse, sont plus compliqués. Par exemple, il y a dans la membrane de toutes les cellules une **pompe ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$** (pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+$). Ce transporteur chasse Na^+ de la cellule et le concentre dans le LEC et capture K^+ à l'extérieur pour le concentrer dans le LIC (● figure 3-17). Le clivage de l'ATP par l'ATPase et la phosphorylation consécutive du transporteur du côté intracellulaire augmentent l'affinité de celui-ci pour Na^+ et causent son changement de conformation ce qui permet la libération du Na^+ à l'extérieur de la cellule. Puis la déphosphorylation du transporteur augmente son affinité pour K^+ du côté extracellulaire et lui redonne sa conformation initiale ce qui

● FIGURE 3-16

Transport actif. L'énergie fournie par l'ATP est nécessaire au cycle de phosphorylation-déphosphorylation du transporteur pour faire passer une molécule d'une zone de faible à une zone de forte concentration.



Quand il est ouvert du côté LCE, le transporteur laisse partir Na^+ du côté où sa concentration est forte et capte K^+ du côté où sa concentration est faible.



● FIGURE 3-17

Pompe $\text{ATPaseNa}^+\text{-K}^+$. Il y a dans la membrane plasmique de toutes les cellules un système de transport actif, l' $\text{ATPaseNa}^+\text{-K}^+$ qui utilise l'énergie de l'ATP du cycle de phosphorylation-déphosphorylation du transporteur pour pomper successivement du Na^+ vers l'extérieur de la cellule et du K^+ vers son intérieur contre leur gradient de concentration respectif.

aboutit au transfert de K^+ vers le cytoplasme. Toutefois, il ne s'agit pas d'un échange direct entre Na^+ et K^+ car la pompe fait sortir de la cellule trois Na^+ et y fait entrer deux K^+ . (Il y a peut-être 1 million de pompes $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dans la membrane d'un neurone et elles sont capables de transporter 200 millions d'ions par seconde ; ces chiffres donnent une idée de l'importance du pompage actif de Na^+ et K^+).

Les deux rôles importants de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ sont :

1. établir les gradients de concentration de Na^+ et K^+ entre les deux faces de la membrane plasmique ; ces gradients sont essentiels, notamment pour la production par les nerfs et les muscles des signaux électriques essentiels pour leur fonctionnement (ceci sera exposé en détail plus loin).
2. contribuer au contrôle du volume cellulaire en réglant la concentration des substances dissoutes dans la cellule ce qui minimise les phénomènes osmotiques qui induiraient l'augmentation ou la diminution de ce volume.

■ Dans le transport par vésicules, des matériaux entrent dans la cellule ou en sortent enveloppés dans de la membrane

Les systèmes de transporteurs spéciaux inclus dans la membrane cellulaire déplacent de façon sélective des ions et de petites molécules polaires. Que se passe-t-il dans le cas de grosses molécules polaires ou de matériaux faits de nombreuses molécules qui doivent entrer dans la cellule ou en sortir, par exemple dans le cas de la sécrétion d'hormones protéiques (grosses molécules polaires) par des cellules endocrines ou de l'ingestion de bactéries

(particules multimoléculaires) par les cellules compétentes ? Ces matériaux ne peuvent pas faire l'objet d'un transport assisté pour traverser la membrane. Ils sont trop gros pour les canaux et ne disposent pas de transporteur (ils ne tiendraient même pas dans une molécule de transporteur). Pour être transportés entre le LEC et le LIC, ils sont enveloppés dans des vésicules entourées par une membrane, un processus appelé transport vésiculaire. Le transport vésiculaire nécessite une dépense d'énergie par la cellule et est donc un type de transport actif. L'énergie est nécessaire pour la formation et pour le déplacement dans la cellule de la vésicule. Le transport vésiculaire entrant dans la cellule est appelé endocytose, le transport sortant exocytose.

ENDOCYTOSE

On rappelle que dans l'endocytose, la membrane cellulaire encercle la substance à engloutir, puis se referme sur elle formant une vésicule qui se détache de la membrane avec son contenu qui est, de ce fait, emprisonné dans la cellule (cf. p.25) et qu'il y a trois formes d'endocytose selon la nature du matériau internalisé : pinocytose (prise non sélective de LEC), endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur (prise sélective de grosses molécules) et phagocytose (prise sélective d'une particule multimoléculaire).

Une fois dans la cellule, la vésicule a deux destinées possibles :

1. dans la plupart de cas, des lysosomes fusionnent avec la vésicule et dégradent le contenu avant de le libérer dans le liquide intracellulaire.

2. dans certains cas, la vésicule d'endocytose court-circuite les lysosomes et va jusqu'au côté opposé de la cellule où elle libère son contenu par exocytose. Ceci est une voie de passage de particules à travers la cellule. Un tel trafic vésiculaire est l'un des moyens de transport de matériaux à travers les cellules de la paroi des capillaires permettant des échanges entre le sang et les tissus.

EXOCYTOSE

L'exocytose est approximativement l'opposé de l'endocytose. Une vésicule entourée de membrane est formée dans la cellule, fusionne avec la membrane plasmique, s'ouvre et déverse son contenu vers l'extérieur (cf. p. 24). Les matériaux conditionnés en vue d'être exportés par le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi sont extériorisés par exocytose.

▲ **TABLEAU 3-2**

Caractéristiques des moyens de transport au travers des membranes

MOYENS DE TRANSPORT	SUBSTANCE TRANSPORTÉE	BESOIN EN ÉNERGIE ET FORCE CAUSANT LE MOUVEMENT	LIMITES DU TRANSPORT
Diffusion			
<i>À travers la double couche de lipides</i>	Molécules non polaires de toutes tailles (p. ex., O ₂ , CO ₂ , acides gras)	Passive ; déplacement des molécules sous l'effet du gradient de concentration de la forte vers la faible concentration)	Poursuite jusqu'à l'égalisation des concentrations (état d'équilibre plus de diffusion nette)
<i>À travers une protéine-canal</i>	Petits ions particuliers (par ex., Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻)	Passive ; passage des ions par des canaux ouverts sous l'effet du gradient électrochimique (de la forte vers la faible concentration et par attraction des ions vers la zone de charge opposée)	Poursuite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de mouvement net et que l'état d'équilibre soit atteint
<i>Cas particulier de l'osmose</i>	Eau seulement	Passive ; déplacement de l'eau sous l'effet de son propre gradient de concentration (l'eau va vers la zone où sa concentration est la plus faible, c'est-à-dire où la concentration de substances dissoutes est la plus forte)	Poursuite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de différence de concentration, ou jusqu'à l'arrêt sous l'effet de la contre-pression hydrostatique, ou jusqu'à la mort de la cellule
Par l'intermédiaire d'un transporteur			
<i>Diffusion facilitée</i>	Molécules polaires particulières pour lesquelles il y a un transporteur (p. ex. glucose)	Passive ; déplacement des molécules sous l'effet du gradient de concentration (de la forte vers la faible concentration)	Existence d'un transport maximal (T _m); saturation possible du transporteur
<i>Transport actif</i>	Petits ions particuliers ou molécules polaires pour lesquels il y a un transporteur (p. ex., Na ⁺ , K ⁺ , acides aminés)	Active ; déplacement des ions et des molécules contre leur gradient de concentration (de la faible vers la forte concentration); ATP nécessaire	Existence d'un transport maximal ; saturation possible du transporteur
Transport par vésicule			
Endocytose			
<i>Pinocytose</i>	Petit volume de LEC	Active ; invagination de la membrane puis striction du collet, formant une vésicule internalisée	Contrôle mal compris
<i>Endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur</i>	Grosses molécules polaires particulières (p. ex., protéines)	Active ; invagination de la membrane puis striction du collet, formant une vésicule internalisée	Nécessité de la liaison à un récepteur spécifique de la membrane
<i>Phagocytose</i>	Particules multimoléculaires (p. ex. bactéries, débris cellulaires)	Active ; la cellule émet des pseudopodes qui encerclent la particule formant une vésicule internalisée	Liaison nécessaire aux sites récepteurs spécifiques de la membrane
Exocytose			
	Produits de sécrétion (p. ex. hormones et enzymes) et grosses molécules passant intactes à travers la cellule	Active ; fusion de la vésicule intracellulaire avec la membrane plasmique de sécrétion puis ouverture et libération du contenu à l'extérieur	Sécrétion déclenchée par un stimuli spécifique nerveux ou hormonal

L'exocytose vise deux buts différents :

1. Elle permet la sécrétion de grosses molécules polaires comme des hormones protéiques et des enzymes qui ne peuvent pas passer à travers la membrane cellulaire. En pareil cas, le contenu de la vésicule est très spécifique et n'est libéré qu'à la réception d'un signal approprié.
2. Elle permet à la cellule d'ajouter des composants spécifiques à la membrane tels que des transporteurs particuliers, des canaux ou des récepteurs selon les besoins. En pareil cas, la composition de la membrane de la vésicule est importante et le contenu de celle-ci peut n'être qu'un échantillon de LIC.

Ainsi s'achève l'exposé des transports membranaires entre LEC et LIC qui sont résumés dans le **▲** tableau 3-2. La sélectivité des cellules en ce qui concerne ce qui y entre et ce qui en sort diffère parce qu'elles n'ont pas toutes le même nombre et le même type de canaux, les mêmes transporteurs et les mêmes mécanismes de transport vésiculaire. Les grosses molécules polaires (trop grosses pour des canaux et non liposolubles) pour lesquelles il n'y a pas de mécanisme de transport spécial ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire.

Le transport sélectif de Na^+ et de K^+ est responsable des propriétés électriques des cellules. C'est lui qui va être discuté maintenant.

POTENTIEL DE MEMBRANE

Toute cellule vivante a un potentiel de membrane.

■ Le potentiel de membrane correspond à la séparation de charges opposées de part et d'autre de la membrane

Le terme de potentiel de membrane fait référence à la séparation de charges de part et d'autre de la membrane ou à la différence du nombre relatif d'anions et de cations dans le LEC et le LIC. Il faut se rappeler que des charges opposées s'attirent et que des charges identiques se repoussent. Quand des charges opposées sont réunies, il faut exercer sur elles un travail qui coûte de l'énergie, pour les séparer. Au contraire, si des charges opposées ont été séparées, la force d'attraction électrique entre elles peut fournir du travail si on les laisse se rapprocher les unes des autres. Ceci est le fondement des appareils électriques. Parce que des charges séparées ont le « potentiel » pour faire un travail, la séparation de charges de part et d'autre de la membrane est appelée *potentiel de membrane*. L'unité de potentiel est le volt, comme dans l'appareillage électrique, mais comme le potentiel de membrane est relativement faible, il est exprimé en millivolts (mV ; $1 \text{ mV} = 0,001 \text{ volt}$).

Vu l'importance du concept de potentiel pour la compréhension de la physiologie musculaire et nerveuse, il est important de bien réaliser ce dont il s'agit. Dans la **●** figure 3-18a, la membrane est électriquement neutre. Il y a autant de charges positives (+) et de charges négatives (-) de chaque côté : aussi n'y a-t-il pas de potentiel de membrane. Dans le cas de la **●** figure 3-18b, quelques-unes des charges positives de droite ont été transférées du côté gauche. Il y a maintenant un excès de charges positives à gauche avec comme conséquence un excès de charges négatives à droite. En d'autres termes, il y a séparation de charges opposées de part et d'autre de la membrane, ou une différence du

nombre respectif de charges positives et négatives entre ses deux faces : il y a donc un potentiel de membrane. Les forces d'attraction entre les charges séparées les font s'accumuler en une mince couche le long des faces extérieure et intérieure de la membrane (**●** figure 3-18c). Les charges ainsi séparées sont seulement une petite partie du nombre total de particules (ions) chargées présentes dans le LEC et le LIC. La quasi-totalité de ces deux liquides est électriquement neutre (**●** figure 3-18d) et les ions de charge opposée qui y sont en nombre égal ne contribuent pas au potentiel de membrane. C'est donc une fraction minime du nombre total de particules chargées présentes dans les liquides de l'organisme qui est responsable du potentiel de membrane. La membrane elle-même ne porte pas de charges. Le terme de potentiel de membrane fait référence à la différence de charges entre les très minces couches de LEC et de LIC situées aux deux faces de la membrane.

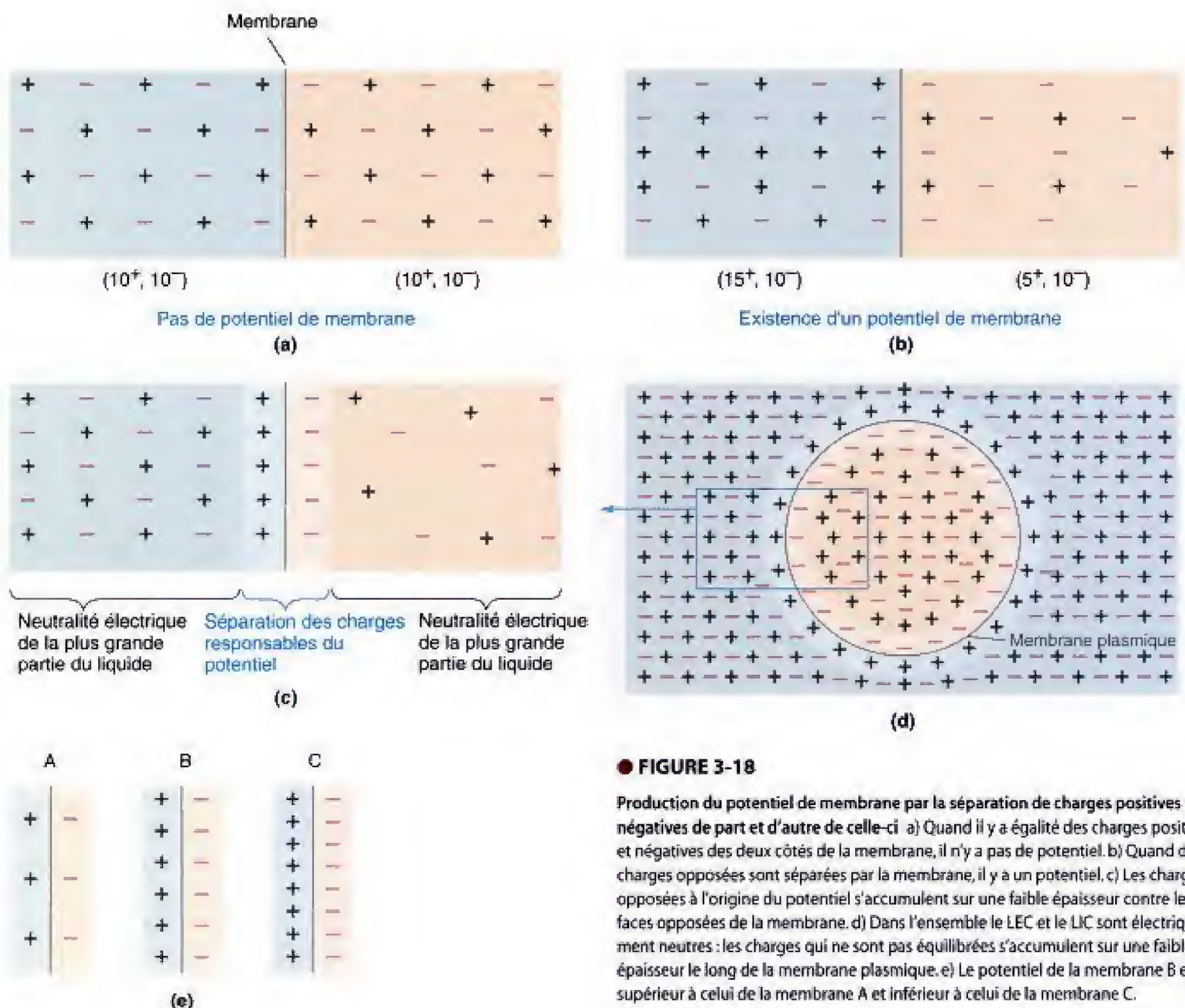
La valeur du potentiel de membrane dépend du degré de séparation de charges opposées ; plus il y a de charges séparées, plus grand est le potentiel. Ainsi, dans la **●** figure 3-18e le potentiel de la membrane B est plus grand que celui de la membrane A et moindre que celui de la membrane C.

■ Le potentiel de membrane est essentiellement dû à la différence de concentration d'ions essentiels et de perméabilité de la membrane à ces ions

Toutes les cellules vivantes ont un potentiel de membrane. Les cellules des tissus excitables — à savoir les cellules musculaires et nerveuses — ont la capacité de produire des changements rapides et transitoires de leur potentiel de membrane quand elles sont excitées. Dans les cellules nerveuses ces fluctuations rapides sont des signaux électriques. Le potentiel de membrane stable des cellules non excitables et des cellules excitables au repos — c'est à dire quand elles ne produisent pas de signaux électriques — est le **potentiel de repos de la membrane**. Nous allons nous intéresser maintenant à la genèse et à l'entretien du potentiel de membrane de repos et nous étudierons plus loin dans ce chapitre les événements qui ont lieu dans les tissus excitables lors de la production d'un signal électrique.

La répartition inégale de certains ions cruciaux entre le LEC et le LIC et leurs mouvements particuliers à travers la membrane cellulaire sont responsables des propriétés électriques de celle-ci. Dans l'organisme, les charges électriques sont portées par des ions. Les ions principalement responsables du potentiel de membrane sont Na^+ , K^+ et A^- . Ce dernier symbole désigne de grosses protéines intracellulaires, chargées négativement (anioniques). D'autres ions (calcium, magnésium, chlore, bicarbonate et phosphate pour n'en citer que quelques-uns) ne contribuent pas directement aux propriétés électriques de la membrane de la plupart des cellules alors même qu'ils ont d'autres rôles importants.

La concentration et la perméabilité relative des ions essentiels pour l'activité électrique de la membrane sont comparées dans le **▲** tableau 3-3. On voit que la *concentration du Na^+ est plus grande dans le liquide extracellulaire et celle du K^+ dans le LIC*. Ces différences de concentration sont entretenues par la pompe Na^+-K^+ avec consommation d'énergie. Comme la membrane cellulaire est virtuellement imperméable aux grosses protéines anioniques A^- , celles-ci restent dans la cellule, une fois qu'elles ont été synthétisées à partir d'acides aminés.



● FIGURE 3-18

Production du potentiel de membrane par la séparation de charges positives et négatives de part et d'autre de celle-ci a) Quand il y a égalité des charges positives et négatives des deux côtés de la membrane, il n'y a pas de potentiel. b) Quand des charges opposées sont séparées par la membrane, il y a un potentiel. c) Les charges opposées à l'origine du potentiel s'accumulent sur une faible épaisseur contre les faces opposées de la membrane. d) Dans l'ensemble le LEC et le LIC sont électriquement neutres : les charges qui ne sont pas équilibrées s'accumulent sur une faible épaisseur le long de la membrane plasmique. e) Le potentiel de la membrane B est supérieur à celui de la membrane A et inférieur à celui de la membrane C.

Outre leur transport actif par la pompe Na^+-K^+ , ces ions peuvent traverser la membrane grâce à leurs canaux protéiques spécifiques. Il est, en règle générale, plus aisé pour K^+ que pour Na^+ de traverser ainsi la membrane car il y a normalement plus de canaux K^+ que de canaux Na^+ ouverts pour permettre le passage passif de ces ions. Dans le cas d'une cellule nerveuse au repos (c'est-à-dire quand elle ne conduit pas d'influx nerveux), la perméabilité de la membrane à K^+ est 50 à 75 fois plus grande que la perméabilité à Na^+ .

Connaissant la perméabilité et la concentration relative de ces ions, il est possible d'analyser les forces agissant sur eux. Cette analyse est faite en trois parties : elle porte premièrement, sur la contribution directe de la pompe Na^+-K^+ au potentiel de membrane ; deuxièmement, sur l'effet qu'aurait le déplacement isolé de K^+ sur le potentiel de membrane ; troisièmement, sur la situation

▲ TABLEAU 3-3

Concentration et perméabilité relative des ions responsables du potentiel de membrane d'un neurone au repos

ION	CONCENTRATION (millimoles par litre)		PERMÉABILITÉ RELATIVE
	Extracellulaire	Intracellulaire	
Na^+	150	15	1
K^+	5	150	50-75
A^-	0	65	0

qui prévaut dans les cellules quand les effets de Na^+ et de K^+ sur la membrane sont concomitants. Il faut se souvenir que le gradient de concentration de K^+ est dirigé vers l'extérieur et celui de Na^+ vers l'intérieur parce que la pompe Na^+-K^+ maintient une plus forte concentration de K^+ à l'intérieur et de Na^+ à l'extérieur de la cellule. Il faut aussi remarquer que K^+ et Na^+ sont deux cations (chargés positivement) de sorte que le gradient pour ces deux ions sera toujours dirigé vers la face chargée négativement de la membrane.

EFFET DE LA POMPE SODIUM-POTASSIUM SUR LE POTENTIEL DE MEMBRANE

La pompe Na^+-K^+ contribue pour environ 20 % au potentiel de membrane. Ce système de transport actif pompe vers l'extérieur trois ions Na^+ pour deux ions K^+ pompés vers l'intérieur. Comme Na^+ et K^+ sont tous deux des ions positifs, l'inégalité de leur transport respectif génère un potentiel de membrane, l'extérieur devenant relativement positif par rapport à l'intérieur puisqu'il y a plus d'ions positifs expulsés qu'il n'en entre. Cependant, environ 80 % du potentiel de membrane est dû à la diffusion passive de K^+ et Na^+ sous l'effet de leur gradient de concentration respectif. Le rôle de la pompe Na^+-K^+ dans la production du potentiel de membrane est donc surtout indirect grâce à son rôle crucial dans l'entretien des gradients de concentration qui sont les principaux responsables de celui-ci.

EFFET DU DÉPLACEMENT ISOLÉ DE POTASSIUM À TRAVERS LA MEMBRANE PLASMIQUE : POTENTIEL D'ÉQUILIBRE

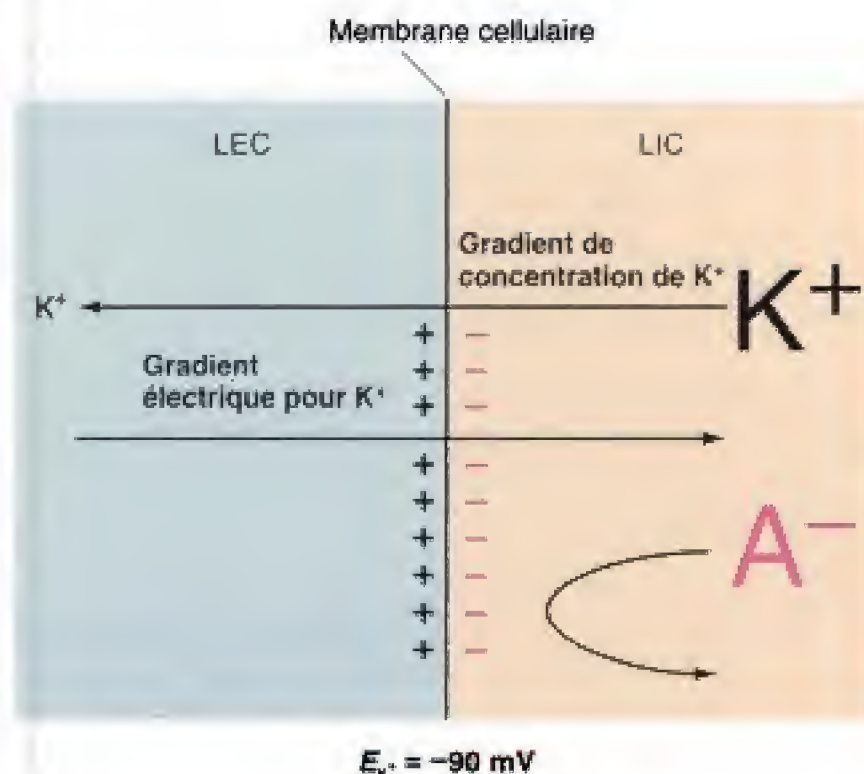
Soit une situation hypothétique caractérisée par : (1) la concentration de K^+ et A^- existant de part et d'autre de la membrane ; (2) la perméabilité sans restriction de la membrane à K^+ seulement ; (3) pas encore de potentiel. Le gradient de concentration de

K^+ tendrait à faire sortir cet ion de la cellule (● figure 3-19). Comme la membrane lui est perméable, cet ion la franchirait aisément ; ce faisant les ions potassium emporteraient avec eux leur charge positive de sorte qu'il y aurait excès de charges positives à l'extérieur, tandis que les charges négatives portées par les ions A^- resteraient à l'intérieur comme dans le cas de ● la figure 3-18b. (Il faut se rappeler que les grosses protéines anioniques A^- ne peuvent pas franchir la membrane malgré un énorme gradient de concentration). Ceci créerait un gradient électrique tel que K^+ , positivement chargé, serait attiré vers l'intérieur négatif de la cellule et repoussé par l'extérieur chargé positivement. Il y aurait donc deux forces opposées agissant sur les ions K^+ : le gradient de concentration qui tendrait à les faire sortir et le gradient électrique qui tendrait à les faire entrer dans la cellule.

Au début le gradient de concentration l'emporterait sur le gradient électrique et la diffusion nette de K^+ vers l'extérieur de la cellule se poursuivrait ce qui serait accompagné par l'augmentation du potentiel de membrane. Alors que de plus en plus d'ions K^+ auraient quitté la cellule en suivant le gradient de concentration, le gradient électrique opposé deviendrait de plus en plus important au fur et à mesure que l'extérieur deviendrait de plus en plus positif et l'intérieur de plus en plus négatif. La diffusion sortante nette ralentirait progressivement puisque la force exercée par le gradient électrique se rapprocherait de celle, opposée, exercée par le gradient de concentration. Finalement, ces deux forces opposées deviendraient égales (c'est-à-dire quand elles seraient en équilibre) et les déplacements de K^+ cesseraient. Le potentiel qui existe à l'équilibre est le potentiel d'équilibre du potassium (E_{K^+}). Il y aurait encore un fort gradient de concentration de K^+ mais plus de sortie de cet ion hors de la cellule à

● FIGURE 3-19

Potentiel d'équilibre du K^+



- ① Le gradient de concentration de K^+ tend à faire sortir cet ion de la cellule.
- ② L'extérieur de la cellule devient plus positif au fur et à mesure que des ions K^+ à charge positive sortent de celle-ci sous l'effet de leur gradient de concentration.
- ③ La membrane est imperméable aux grosses protéines anioniques (A^-) intracellulaires. L'intérieur de la cellule devient plus négatif au fur et à mesure que les ions K^+ à charge positive en sortent laissant en arrière des A^- à charge négative.
- ④ Le gradient électrique résultant tend à faire rentrer K^+ dans la cellule.
- ⑤ Il n'y a plus de déplacement net de K^+ une fois que le gradient électrique contrebalance exactement le gradient de concentration de direction opposée. Dans cette situation, le potentiel de membrane est le potentiel d'équilibre de K^+ (E_{K^+}) à -90mV .

cause du gradient électrique opposé de même intensité (● figure 3-19).

Le potentiel de membrane au potentiel d'équilibre $E_{K^+} = -90$ mV n'est pas réellement négatif. Par convention le signe indique la polarité des charges en excès à la face interne de la membrane. Un potentiel de -90 mV signifie que le potentiel est bien de 90 mV et que l'intérieur est négatif par rapport à l'extérieur. Un potentiel de +90 mV aurait la même valeur absolue mais l'intérieur serait positif par rapport à l'extérieur.

EFFET DE DÉPLACEMENTS ISOLÉS DE SODIUM SUR LE POTENTIEL DE MEMBRANE : POTENTIEL D'ÉQUILIBRE DE Na^+

On pourrait développer un raisonnement analogue dans le cas de Na^+ (● fig 3-20). Le gradient de concentration ferait pénétrer du Na^+ dans la cellule causant l'accumulation de charges positives à la face interne de la membrane et laissant des charges négatives en excès à l'extérieur (surtout Cl^- car Na^+ et Cl^- (c'est-à-dire le sel) sont les ions prédominants du LEC). L'entrée de Na^+ par diffusion continuerait jusqu'à ce que le gradient de concentration soit exactement contrebalancé par le gradient électrique ainsi créé. Alors, aux concentrations existantes de Na^+ , le potentiel d'équilibre de Na^+ (E_{Na^+}) serait +60 mV. Dans ce cas l'intérieur de la cellule serait positif à l'inverse du cas du K^+ . L'amplitude de E_{Na^+} est plus faible que celle de K^+ (60 mV au lieu de 90 mV) car le gradient de concentration de Na^+ est le plus petit.

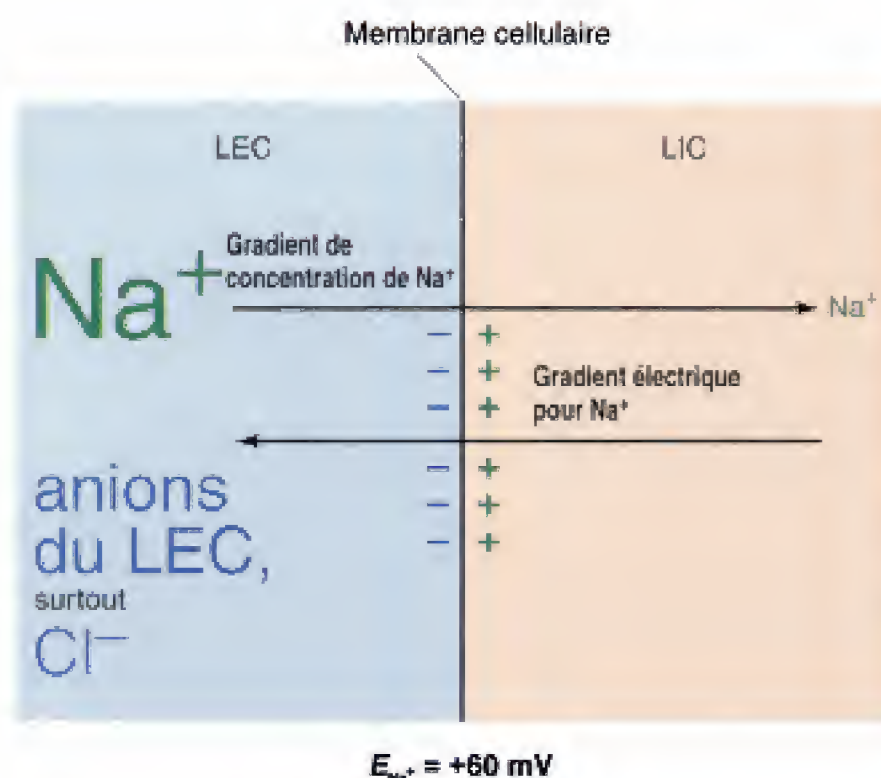
EFFETS CONCOMITANTS DU SODIUM ET DU POTASSIUM SUR LE POTENTIEL DE MEMBRANE

Pas plus K^+ que Na^+ n'existent isolément dans les liquides de l'organisme comme cela est réalisé dans des situations expérimentales. Dans la cellule, il faut tenir compte des effets de Na^+ et de K^+ hypothétiques. Plus grande est la perméabilité de la membrane pour un ion donné, plus cet ion tend à pousser le potentiel de membrane vers son potentiel d'équilibre. La membrane au repos étant 50 à 75 fois plus perméable à K^+ qu'à Na^+ , K^+ la traverse plus facilement que Na^+ et influence donc beaucoup plus que Na^+ le potentiel de membrane. On vient de voir que K^+ agissant seul produirait un potentiel d'équilibre de -90 mV. La membrane est un peu perméable au Na^+ de sorte qu'un peu de cet ion entre dans la cellule à la recherche de son potentiel d'équilibre, ce qui empêche le potentiel de membrane d'atteindre E_{K^+} . Cette entrée de Na^+ neutralise — ou annule — une fraction du potentiel qui serait produit par K^+ seul.

Pour faire bien comprendre ce concept, supposons que chacune des paires de charges séparées de la ● figure 3-21 corresponde à un potentiel de 10 mV (en réalité, il faut beaucoup de charges séparées pour créer un potentiel de 10 mV). Dans cet exemple simplifié, neuf charges négatives à l'intérieur et neuf positives à l'extérieur donneraient un potentiel de -90 mV. Pour tenir compte de la faible influence de Na^+ sur la membrane où l'influence de K^+ est prédominante, supposons que deux ions sodium entrent dans la cellule sous l'effet de leurs gradients de concentration chimique et électrique. Maintenant, le gradient

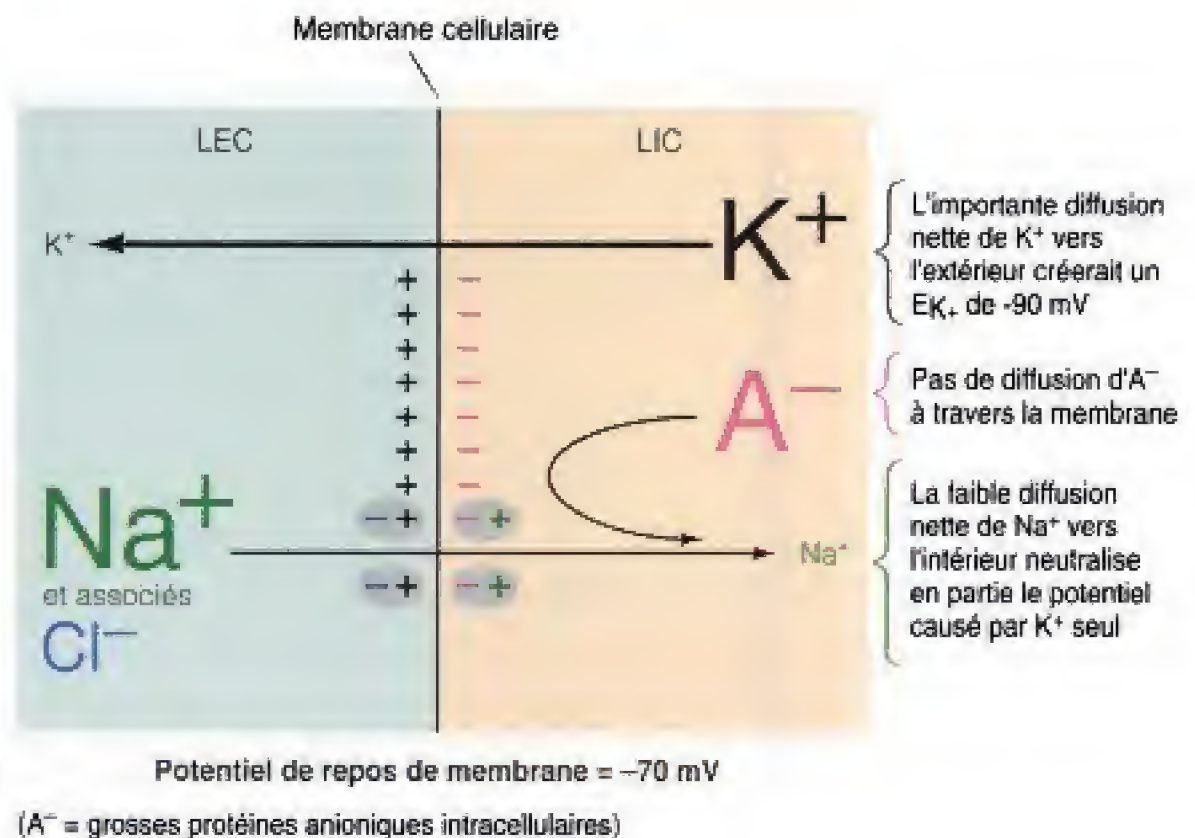
● FIGURE 3-20

Potentiel d'équilibre du Na^+



- 1 Le gradient de concentration de Na^+ tend à faire entrer cet ion dans la cellule.
- 2 L'intérieur de la cellule devient plus positif au fur et à mesure que des ions Na^+ à charge positive entrent dans celle-ci sous l'effet leur gradient de concentration.
- 3 L'extérieur devient plus négatif au fur et à mesure que des ions Na^+ à charge positive entrent dans la cellule laissant en arrière dans le LEC des ions à charge négative, surtout Cl^- .
- 4 Le gradient électrique résultant tend à chasser Na^+ hors de la cellule.
- 5 Il n'y a plus de déplacement net de Na^+ une fois que le gradient électrique contrebalance exactement le gradient chimique de direction opposée. Dans cette situation, le potentiel de membrane est le potentiel d'équilibre de Na^+ (E_{Na^+}) à +60mV.

- 1 la pompe Na^+-K^+ transporte activement Na^+ hors de la cellule et K^+ vers son intérieur ce qui maintient la forte concentration de Na^+ dans le LEC et de K^+ dans le LIC.
- 2 Étant donnés les gradients de concentration entre les deux faces de la membrane, K^+ pousse le potentiel de membrane vers son potentiel d'équilibre (-90 mV) tandis que Na^+ le pousse vers le sien ($+60 \text{ mV}$).
- 3 Toutelois, l'effet de K^+ est prédominant du fait de la plus grande perméabilité de la membrane à cet ion. De ce fait, le potentiel de repos (-70 mV) est plus proche de E_{K^+} que d' E_{Na^+} .
- 4 Pendant que s'établit le potentiel de membrane, la diffusion prépondérante de K^+ ne crée pas un potentiel de -90 mV parce que la membrane est légèrement perméable à Na^+ au repos de sorte que la faible diffusion de Na^+ vers l'intérieur neutralise (zones grisées) partiellement le potentiel que causerait K^+ isolément, ceci amène le potentiel de membrane à -70 mV , un peu moins négatif que E_{K^+} .
- 5 Les protéines intracellulaires à charge négative (A^-), auxquelles la membrane est imperméable, restent en déséquilibre dans la cellule du fait de la sortie d'ions à charge positive ; pour cette raison, l'intérieur de la cellule est plus négatif que son extérieur.



● FIGURE 3-21

Effets de mouvements simultanés de K^+ et Na^+ dans l'établissement du potentiel de membrane de repos

électrique de Na^+ est dirigé vers l'intérieur à la différence du gradient électrique de Na^+ dirigé vers l'extérieur à E_{Na^+} . Au potentiel E_{Na^+} l'intérieur de la cellule est positif du fait de l'entrée de Na^+ sous l'effet de son gradient de concentration. Dans une cellule nerveuse au repos, l'intérieur est négatif à cause de l'influence prépondérante de K^+ sur le potentiel de membrane. Dans cette situation, les deux gradients chimique et électrique favorisent l'entrée de sodium. L'entrée des deux charges positives portées par le sodium laisse seulement sept paires de charges séparées et le potentiel est seulement -70 mV ; en quelque sorte l'entrée de Na^+ neutralise une partie du potentiel dû à K^+ . Ceci est le potentiel de membrane de repos typique d'une cellule nerveuse. Ce potentiel de repos est plus proche d' E_{K^+} que de E_{Na^+} parce que la membrane est plus perméable à Na^+ , mais est légèrement moindre qu' E_{K^+} (-70 mV est un potentiel plus petit que -90 mV) à cause de la faible influence de Na^+ .

ÉQUILIBRE ENTRE LES FUITES PASSIVES ET LE POMPAGE ACTIF AU POTENTIEL DE MEMBRANE DE REPOS

Au potentiel de repos, ni K^+ ni Na^+ ne sont à leur potentiel d'équilibre. Le potentiel de -70 mV ne contrebalance pas exactement le gradient de concentration de K^+ puisqu'il faut pour cela que le potentiel soit -90 mV . Il y a donc en permanence tendance de K^+ à sortir passivement par ses canaux de fuite. Dans le cas de Na^+ le gradient électrique ne s'oppose pas au gradient chimique ; tous deux favorisent l'entrée passive de Na^+ . Il y a donc en permanence entrée de Na^+ grâce au potentiel électrochimique mais en quan-

tité limitée en raison de la faible perméabilité de la membrane ; ceci est dû à la rareté de canaux de fuite Na^+ .

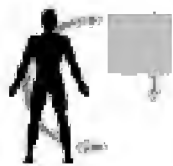
Puisqu'il y a de telles fuites en permanence, comment se fait-il que la concentration intracellulaire de K^+ ne continue pas à baisser et que celle de Na^+ n'augmente pas progressivement ? Ceci ne se produit pas à cause de la pompe Na^+-K^+ responsable des transports actifs qui compensent les fuites passives. Au potentiel de repos, la pompe rapporte dans la cellule autant d'ions K^+ qu'il en est sorti par la fuite et simultanément expulse le sodium entré passivement. Du fait de cet équilibre entre transports (fuites) passifs et transports actifs par la pompe, les gradients de concentration de K^+ et Na^+ entre les deux faces de la membrane restent inchangés. Ainsi, la pompe Na^+-K^+ est non seulement à l'origine des différences de concentration de ces deux ions entre les deux faces de la membrane, mais elle est aussi responsable de leur persistance.

Comme ceci vient d'être exposé, c'est de l'existence de ces gradients de concentration et de la différence de perméabilité de la membrane à ces ions que dépend la valeur du potentiel de membrane. Comme les gradients de concentration et la perméabilité pour Na^+ et K^+ ne varient pas à l'état de repos, le potentiel de membrane établi par ces forces reste constant à l'état de repos. Dans cette situation, il n'y a pas de mouvement net des ions car les fuites passives sont exactement contrebalancées par le pompage actif. Il y a un état stationnaire malgré les forts gradients de concentration de direction opposée de Na^+ et de K^+ et le léger excès de charges positives dans le LEC et de charges négatives

dans le LIC (suffisamment pour que le potentiel de membrane soit 70 mV).

USAGE PARTICULIER DU POTENTIEL DE MEMBRANE PAR LES CELLULES MUSCULAIRES ET NERVEUSES

Les cellules musculaires et nerveuses font un usage spécial du potentiel de membrane. Elles sont capables de modifications rapides et passagères de la perméabilité de leur membrane aux ions en jeu en réponse à leur stimulation ce qui cause des variations du potentiel de membrane. Celles-ci sont responsables de la production d'impulsions nerveuses dans les neurones (cellules nerveuses) et du déclenchement de la contraction musculaire. Ces phénomènes sont traités dans les cinq prochains chapitres.



LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Toutes les cellules de l'organisme extraient du LEC les matériaux vitaux comme les nutriments et l'O₂ et y rejettent des produits de déchet et des produits de sécrétion comme des messagers chimiques et des enzymes digestifs. Le transport de matière au travers de la membrane cellulaire entre le LEC et le LIC est essentiel à la survie des cellules et la composition du LEC doit être maintenue sensiblement constante par l'homéostasie pour que ces échanges vitaux aient lieu normalement.

Beaucoup de cellules se servent de transports membranaires pour être en mesure de remplir les activités spécifiques qu'elles mettent en jeu pour l'homéostasie. En voici quelques exemples :

1. L'absorption de nutriments, contenus dans la lumière du tube digestif et sources d'énergie, se fait à travers la membrane des cellules tapissant l'intestin grêle.
2. L'échange d'O₂ et de CO₂ entre l'air et le sang dans les poumons se fait à travers les membranes des cellules tapissant les cavités aériennes du poumon et les capillaires sanguins.

3. La formation de l'urine met en jeu le transport sélectif de matériaux entre le sang et le liquide contenu dans les tubules rénaux, à travers les membranes cellulaires correspondantes.
4. Les battements périodiques du cœur sont liés au transport cyclique de Na⁺, K⁺ et Ca²⁺ à travers la membrane des cellules cardiaques.
5. La sécrétion de messagers chimiques comme celle de neurotransmetteurs par les neurones et d'hormones par les cellules endocrines nécessite leur transport des cellules sécrétrices vers le LEC en réponse à une stimulation appropriée.

Outre les transports sélectifs entre le LEC et le LIC, la membrane plasmique est porteuse de sites de liaison à des messagers chimiques spécifiques qui influencent diverses activités cellulaires dont bon nombre sont spécialisées en vue de l'homéostasie. Par exemple, l'hormone antidiurétique (ou vasopressine) sécrétée en réponse au manque d'eau dans l'organisme se fixe sur des récepteurs de la membrane de certaines cellules du tubule rénal qui répondent en conservant de l'eau pendant la formation de l'urine, ce qui tend à corriger le déficit en eau qui a été à l'origine de cette réponse.

Toutes les cellules vivantes ont un potentiel de membrane, l'intérieur de la cellule étant plus négatif que le liquide environnant quand la cellule est au repos électrique. L'activité spécialisée des cellules nerveuses et musculaires est fonction de leur capacité à faire varier très rapidement leur potentiel de membrane. Ces modifications rapides et transitoires dans les cellules nerveuses sont des signaux électriques, ou influx nerveux, qui transmettent de l'information dans les voies nerveuses. L'information est portée par la propagation de potentiels d'action le long des voies nerveuses.

La contraction, réponse spécialisée des cellules musculaires, dépend aussi de la capacité de ces cellules à produire un potentiel d'action. Celui-ci déclenche les contractions des muscles dont certaines contribuent à l'homéostasie comme, par exemple, les battements du cœur et la progression des aliments ingérés dans le tube digestif.

RÉSUMÉ DU CHAPITRE

Structure et composition de la membrane (pp. 43-47)

- Toutes les cellules sont encloses dans une membrane plasmique, une double couche mince de lipides dans laquelle sont interposées des protéines et portant des chaînes de sucres sur sa face externe.
- L'aspect au microscope électronique de la membrane cellulaire est celui d'une structure trilaminaire (deux lignes foncées séparées par un intervalle clair) et est dû à l'agencement des molécules qui la composent (cf. la figure 3-1). Les phospholipides forment une bicouche avec leur extrémité hydrophobe dirigée vers l'intérieur (l'intervalle clair) prise en sandwich entre leurs deux extrémités hydrophiles (les bandes foncées des deux faces de la membrane)(cf. la figure 3-2).
- La double couche de lipides, qui forme la frontière de la cellule, joue le rôle de barrière pour les substances hydrosolubles et est responsable de la fluidité de la membrane. Les molécules de cholestérol enchâssées entre les phospholipides contribuent à la fluidité et à la stabilité de la membrane.

- Selon le modèle de mosaïque de la membrane, des protéines sont enchâssées dans la bicouche lipidique (cf. la figure 3-3). Les protéines de la membrane, dont le type et la répartition varient selon les cellules, sont : (1) des canaux par lesquels de petits ions traversent la membrane, (2) des transporteurs de substances spécifiques vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule, (3) des accepteurs de marqueurs d'accostage auxquels se fixent les vésicules de sécrétion avant l'exocytose, (4) des enzymes solidaires de la membrane, (5) des sites récepteurs reconnaissant des messagers chimiques qui modifient l'activité de la cellule, (6) des molécules d'adhérence qui contribuent à solidariser les cellules.
- Les glucides de la membrane qui sont de petites chaînes de sucres dépassant uniquement vers l'extérieur, sont des marqueurs d'identité (cf. la figure 3-3). Ils sont importants pour la reconnaissance du « soi » dans les interactions cellulaires, par exemple au cours de la formation et de la croissance des tissus.

Adhérence entre les cellules (pp. 47-50)

- Certaines cellules sécrètent une matrice extracellulaire complexe qui joue le rôle de « colle » biologique entre les cellules d'un tissu. La matrice extracellulaire est une substance aqueuse semblable à un gel dans laquelle sont entremêlées trois types de protéines : collagène, élastine et fibronectine.
- De nombreuses cellules sont de plus réunies par des jonctions cellulaires spécialisées dont il y a trois variétés : desmosomes, jonctions étanches et jonctions communicantes.
- Les desmosomes forment des jonctions adhérentes qui amarrent solidement les cellules les unes aux autres, ce qui est particulièrement important dans les tissus soumis à de fortes tractions (cf. la figure 3-4).
- Les jonctions étanches créent un véritable scellement entre les cellules ce qui rend infranchissable le passage entre elles et n'autorise donc que le passage contrôlé de substances à travers les cellules. Ces jonctions imperméables existent dans les feuillettes épithéliales qui séparent des milieux de composition très différente.
- Les jonctions communicantes sont de petits tunnels entre les cellules par où peuvent se faire des échanges d'ions et de petites molécules. De tels mouvements d'ions jouent un rôle essentiel dans la propagation de l'activité électrique responsable de la synchronisation de la contraction du cœur et de certains muscles lisses (cf. la figure 3-6).

Transport à travers les membranes (pp. 50-61)

- Le passage de matériaux entre le LEC et le LIC peut se faire avec ou sans assistance. Les transports peuvent être passifs (les particules traversent la membrane sans que la cellule dépense d'énergie) ou actifs (la cellule dépense de l'énergie pour déplacer les particules à travers la membrane) (vue d'ensemble dans le tableau 3-2, p. 60).
- Les particules solubles dans les lipides et les ions peuvent traverser la membrane sans assistance. Les molécules non polaires liposolubles, quelles qu'en soient les dimensions, peuvent se dissoudre dans la double couche de lipides et la traverser (cf. les figures 3-7 et 3-8). Les petits ions traversent par des canaux protéiques ouverts spécifiques pour chacun d'eux sous l'effet de leur gradient électrochimique.
- L'osmose est le cas particulier de l'eau passant passivement sous l'effet de son gradient de concentration vers une solution de plus

forte concentration de substance dissoute (cf. les figures 3-9 à 3-13).

- Les transporteurs sont importants dans le cas du transport avec assistance de petites molécules polaires et pour des déplacements sélectifs d'ions.
- Dans le cas des transferts par l'intermédiaire d'un transporteur la particule est portée à travers la membrane par des protéines de transport spécifiques, soit de façon passive sous l'effet de leur gradient de concentration et sans coût en énergie (diffusion facilitée), soit contre un gradient de concentration avec un coût en énergie pour la cellule (transport actif) (cf. les figures 3-14 à 3-17).
- Les grosses molécules polaires et les particules multimoléculaires peuvent quitter la cellule ou y pénétrer enveloppées dans une pièce de membrane formant l'enveloppe d'une vésicule qui peut être externalisée (exocytose) ou internalisée (endocytose).

Potentiel de membrane (pp. 61-66)

- Toutes les cellules ont un potentiel de membrane qui résulte de la séparation de charges de part et d'autre de la membrane (cf. la figure 3-18) cellulaire. La pompe Na^+/K^+ contribue pour une faible part au potentiel de membrane car elle fait sortir plus d'ions Na^+ qu'elle ne fait entrer d'ions K^+ (cf. figure 3-17).
- Cependant, le rôle primordial de la pompe Na^+/K^+ est de maintenir activement une plus forte concentration de Na^+ en dehors et une plus forte concentration de K^+ à l'intérieur de la cellule. Ces gradients de concentration tendent à déplacer passivement K^+ vers l'extérieur et Na^+ vers l'intérieur de la cellule (cf. tableau 3-3 et figures 3-19 et 3-20).
- Comme la membrane au repos est beaucoup plus perméable à K^+ qu'à Na^+ , plus de K^+ entre dans la cellule que du Na^+ n'en sort. Ceci a pour conséquence un excès de charges positives à l'extérieur de la cellule et un excès de charges négatives sans contrepartie dans celle-ci représentées essentiellement par de grosses protéines anioniques (A^-) qui sont prisonnières dans la cellule (cf. tableau 3-3 et figure 3-21). Une fois que le potentiel de repos est établi à -70 mV, il n'y a plus de mouvement net de K^+ et Na^+ car toute fuite supplémentaire de ces ions suivant leur gradient de concentration est immédiatement compensée par la pompe Na^+/K^+ .

EXERCICES DE RÉVISION

Questions courtes (réponses p. A-39)

1. Vrai ou faux. Les queues non polaires des molécules de phospholipides sont orientées vers l'intérieur de la membrane plasmique.
2. Vrai ou faux. La région hydrophobe des molécules composant la membrane cellulaire correspond aux deux lignes foncées de cette structure visibles au microscope électronique.
3. Vrai ou faux. La pompe Na^+/K^+ , qui transporte en sens inverse un nombre inégal de ces ions, est la cause directe de la séparation de charges qui est à l'origine du potentiel de repos de -70 mV.
4. Au potentiel de repos de la membrane, il y a un léger excès de charges _____ (positives/négatives) à la face interne de la membrane et un léger excès de charges _____ à sa face externe.
5. Faire correspondre le composant de la membrane (a), (b) ou (c) aux fonctions 1 à 8.
 - (a) double couche de lipides
 - (b) protéines
 - (c) sucres
 - ___ 1. formation de canaux
 - ___ 2. obstacle au passage de molécules hydrosolubles
 - ___ 3. sites récepteurs
 - ___ 4. fluidité de la membrane
 - ___ 5. reconnaissance du « soi »
 - ___ 6. enzymes solidaires de la membrane
 - ___ 7. frontière
 - ___ 8. transporteurs.

6. En utilisant le code (a) ou (b) indiquer le sens du mouvement net dans chaque cas :
- (a) mouvement d'une forte vers une faible concentration
 - (b) mouvement d'une faible vers une forte concentration
- ___ 1. diffusion passive simple
- ___ 2. diffusion facilitée
- ___ 3. transport actif
- ___ 4. l'eau au cours de l'osmose ; raisonnez à partir du gradient de concentration de l'eau
- ___ 5. l'eau au cours de l'osmose ; raisonnez à partir du gradient de concentration de la substance dissoute
7. En utilisant le code (a), (b) et (c), indiquez de quel type de jonction il s'agit :
- (a) jonction communicante
 - (b) jonction étanche
 - (c) desmosome
- ___ 1. jonction adhérente
- ___ 2. jonction imperméable
- ___ 3. « gap junction »
- ___ 4. faite de connexons qui permettent le passage d'ions et de petites molécules entre les cellules
- ___ 5. faite de fibres entremêlées qui forment comme des rivets entre des cellules adjacentes
- ___ 6. formée par la véritable fusion de protéines de la surface externe de deux cellules interactives
- ___ 7. importante dans les tissus soumis à des contraintes mécaniques

- ___ 8. importante pour la synchronisation de la contraction du cœur et du muscle lisse en permettant la propagation de l'activité électrique entre les cellules composant la masse musculaire
- ___ 9. importante pour empêcher le passage entre les cellules dans les feuilletts épithéliaux qui séparent deux compartiments de composition chimique différente

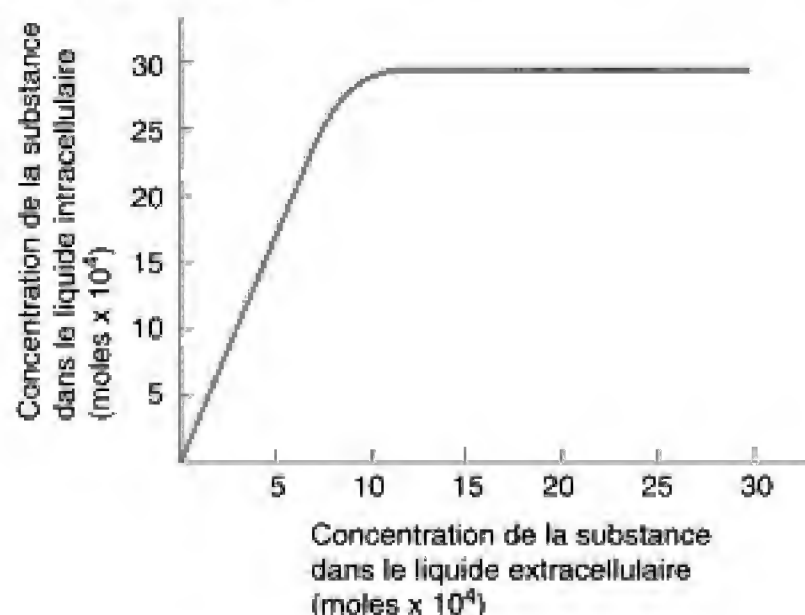
Questions rédactionnelles

1. Décrire le modèle de mosaïque fluide de la membrane.
2. Quelles sont les fonctions des trois types principaux de fibres de protéines de la matrice extracellulaire ?
3. Quelles sont les deux propriétés d'une substance qui lui permettent de passer à travers la membrane cellulaire elle-même ?
4. Énumérer et décrire les systèmes de transport à travers la membrane cellulaire. Indiquer quelle catégorie de substance est transportée par chacun d'eux et préciser s'il s'agit d'un transport actif ou passif.
5. Expliquer l'effet sur la diffusion nette de l'augmentation de la surface d'une membrane d'une part, de l'augmentation de son épaisseur d'autre part
6. Énoncer deux rôles importants de la pompe Na^+-K^+
7. Décrire la contribution à l'établissement et à l'entretien du potentiel de membrane : (a) de la pompe Na^+-K^+ ; (b) des mouvements passifs de K^+ à travers la membrane ; (c) des mouvements passifs de Na^+ à travers la membrane ; (d) des gros anions intracellulaires.

SUJETS DE RÉFLEXION

(Explications p. A-39)

1. Soit une membrane perméable à Na^+ mais pas à Cl^- qui sépare deux solutions. La concentration de chlorure de sodium ClNa est beaucoup plus forte du côté 1 que du côté 2. Lesquels des déplacements d'ions suivants auront lieu ?
 - a. mouvement de Na^+ jusqu'à disparition du gradient de concentration (c'est-à-dire jusqu'à ce que la concentration de Na^+ soit la même des deux côtés 1 et 2)
 - b. mouvements de Cl^- sous l'effet de son gradient de concentration du côté 1 vers le côté 2
 - c. apparition d'un potentiel de membrane négatif du côté 1
 - d. apparition d'un potentiel de membrane positif du côté 1
 - e. aucun des événements précédents
2. Par rapport au potentiel de repos, le potentiel de membrane serait-il plus négatif ou plus positif si la membrane était plus perméable au Na^+ qu'au K^+ ?



3. D'après le graphique ci-contre, quel est le mode de transport utilisé pour l'entrée de la substance dans la cellule :
 - a. diffusion suivant un gradient de concentration
 - b. osmose.
 - c. diffusion facilitée
 - d. transport actif
 - e. transport par vésicules
 - f. réponse impossible avec les informations dont on dispose.
4. Le colostrum, le premier lait de la mère, contient des anticorps (qui sont de grosses molécules protéiques) en abondance. Ces anticorps maternels protègent les enfants nourris au sein contre les infections tant qu'ils ne sont pas capables de produire leurs propres anticorps. À votre avis, quels sont les modes de transport vers le sang des anticorps maternels à travers les cellules tapissant le tube digestif du nouveau-né ?
5. La vitesse de fonctionnement de la pompe Na^+-K^+ n'est pas constante mais dépend des effets concomitants de modifications de concentration de Na^+ dans le LIC et de K^+ dans le LEC. Pensez-vous que l'augmentation simultanée de ces deux concentrations accélérerait ou ralentirait la pompe Na^+-K^+ . En quoi cette réponse serait-elle bénéfique ? Avant de répondre, prenez en considération les informations additionnelles suivantes sur les déplacements de Na^+ et K^+ à travers la membrane. Non seulement il y a une fuite lente et passive de Na^+ et de K^+ à travers leurs canaux respectifs dans une cellule au repos, mais durant un signal électrique connu sous le nom de *potentiel d'action*, Na^+ entre rapidement et passivement dans la cellule ce qui est suivi par une sortie rapide et passive de K^+ . (Ces déplacements d'ions, qui résultent de variations rapides de la perméabilité de la membrane, causent des modifications importantes rapides du potentiel de membrane. Ces variations rapides — le potentiel d'action — sont des signaux électriques qui portent l'information le long des voies nerveuses.)

FAIT CLINIQUE

(Explication p. A-39)

Quand un « french doctor » portait secours aux victimes d'un tremblement de terre dévastateur dans une région où il n'était pas possible de mettre en place rapidement des abris temporaires, il fut atteint de diarrhée sévère et le diagnostic porté fut celui de *choléra*. Le choléra est une maladie transmise par des eaux sales contaminées par les matières fécales de sujets infectés. Dans cette maladie la

toxine produite par le vibron cholérique cause l'ouverture des canaux Cl^- de la membrane luminale des cellules intestinales ce qui entraîne la sécrétion excessive de Cl^- dans la lumière intestinale. Par quel mécanisme Na^+ et l'eau sont-ils sécrétés dans la lumière en accompagnant le Cl^- ? Comment cette réponse sécrétoire explique-t-elle la diarrhée sévère caractéristique du choléra ?

Les systèmes nerveux et endocrine, les deux principaux systèmes régulateurs de l'organisme, règlent de multiples fonctions biologiques dont le but est de maintenir la stabilité du milieu intérieur,



Cellules

Les systèmes sont constitués de cellules

contrôle la plupart des activités musculaires ou sécrétoires rapides de l'organisme. La **communication hormonale** est le fait des hormones qui sont des messagers chimiques à long rayon d'action sécrétés dans le sang par des glandes endocrines. Les hormones sont transportées par le sang grâce à quoi elles atteignent leurs cellules-cibles distantes dont elles contrôlent des fonctions durables plutôt que brèves comme l'activité métabolique, l'équilibre hydro-électrolytique et la croissance.

Principes de la communication nerveuse et hormonale

APERÇU DU CHAPITRE

INTRODUCTION À LA COMMUNICATION NERVEUSE

POTENTIELS GRADUELS

- Gradation des potentiels graduels
- Propagation des potentiels graduels

POTENTIEL D'ACTION

- Variation du potentiel pendant le potentiel d'action
- Modifications de la perméabilité de la membrane et déplacements d'ions pendant le potentiel d'action
- Propagation du potentiel d'action ; conduction par contiguïté
- Période refractaire
- Loi du tout ou rien
- Rôle de la myéline ; conduction saltatoire

SYNAPSES ET INTÉGRATION NEURONALE

- Événements synaptiques
- Synapses excitatrices et inhibitrices
- Potentiel postsynaptique global ; sommation
- Convergence et divergence

COMMUNICATION INTERCELLULAIRE ET TRANSDUCTION DU SIGNAL

- Types de communication intercellulaire
- Transduction du signal

PRINCIPES DE LA COMMUNICATION HORMONALE

- Classification des hormones selon les caractères de leur solubilité
- Comparaison de la synthèse, du stockage et de la sécrétion des hormones peptidiques et stéroïdes
- Mécanisme d'action des hormones hydrophiles via le système des seconds messagers
- Mécanisme d'action des hormones lipophiles via l'activation de gènes

COMPARAISON DES SYSTÈMES NERVEUX ET ENDOCRINE

La communication est cruciale pour la survie de la société des cellules qui constituent l'organisme. La capacité des cellules à communiquer entre elles est essentielle pour qu'elles agissent de façon coordonnée en vue du maintien de l'homéostasie aussi bien que pour la croissance et le développement harmonieux de l'organisme. Ce chapitre est consacré à l'étude des moyens moléculaires et cellulaires par lesquels les deux systèmes régulateurs de l'organisme — les systèmes nerveux et endocrine — communiquent avec les cellules, tissus, organes et systèmes dont ils contrôlent l'activité. Nous commencerons par la communication dans le système nerveux puis nous nous intéresserons à la communication dans le système endocrine avant de conclure par la comparaison du mode d'action de ces deux systèmes.

INTRODUCTION À LA COMMUNICATION NERVEUSE

Toutes les cellules de l'organisme ont un potentiel de membrane qui a été étudié dans le chapitre précédent. Ce potentiel est dû à la répartition inégale des ions Na^+ et K^+ et des grosses protéines anioniques intracellulaires entre les LIC et LEC ainsi qu'à la différence de perméabilité de la membrane cellulaire à ces ions (cf. p. 61-66).

■ Les nerfs et les muscles sont des tissus excitables

Le potentiel de membrane de deux types de cellules, *musculaires* et *nerveuses*, a des propriétés spéciales. Il est capable de variations rapides et passagères qui sont des signaux électriques. Le potentiel stable des cellules musculaires et nerveuses qui existe en l'absence de variations rapides du potentiel est le *potentiel de repos*. Nous avons appris dans le chapitre 3 que le potentiel de repos d'une cellule nerveuse typique est de -70 mV.

Les nerfs et les muscles sont dits *excitables* car ils sont capables de produire des signaux électriques quand ils sont stimulés de façon appropriée. Les cellules nerveuses, qui portent le nom de *neurones*, utilisent ces signaux électriques pour recevoir, traiter, créer

et transmettre des messages. Dans les cellules musculaires, ces signaux électriques déclenchent la contraction. Dans ce chapitre, nous étudierons les variations de potentiel des cellules nerveuses grâce auxquelles elles accomplissent leurs fonctions. Les cellules musculaires sont étudiées dans des chapitres ultérieurs.

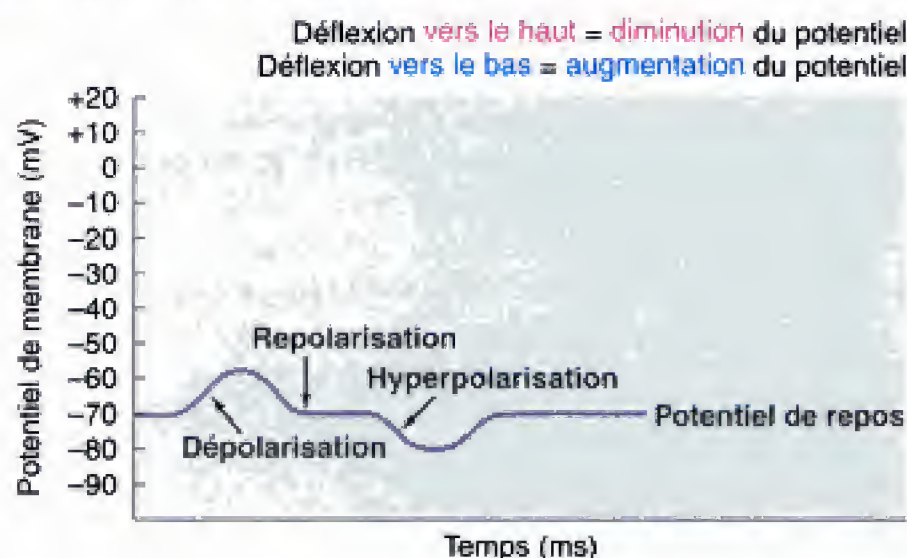
■ Le potentiel de membrane diminue en cas de dépolarisation et augmente en cas d'hyperpolarisation

Pour comprendre ces signaux électriques et ce qui leur donne naissance, il convient de se familiariser avec les termes suivants utilisés pour décrire les changements de potentiel et illustrés par ● la figure 4-1.

1. **Polarisation** : potentiel de membrane dû à la séparation de charges opposées par la membrane cellulaire. Chaque fois que le potentiel de membrane est différent de 0, qu'il soit positif ou négatif, la membrane est polarisée. Il faut se souvenir que l'amplitude du potentiel est proportionnelle au nombre de charges séparées par la membrane et que le signe du potentiel (+ ou -) indique s'il y a un excès de charges positives ou négatives à la face interne de celle-ci, respectivement.
2. **Dépolarisation** : changement du potentiel tel que la membrane soit moins polarisée (moins négative) qu'au potentiel de repos. La dépolarisation diminue le potentiel de membrane le rapprochant de 0 mV (par exemple une variation de -70 à -60 mV) ; il y a moins de charges séparées qu'au potentiel de repos.
3. **Repolarisation** : retour de la membrane au potentiel de repos après avoir été dépolarisée.
4. **Hyperpolarisation** : variation du potentiel qui augmente la polarisation de la membrane (plus négative) par rapport au potentiel de repos. L'hyperpolarisation augmente le potentiel de membrane l'éloignant encore plus de 0 mV (par exemple une variation de -70 à -80 mV) au repos ; il y a plus de charges séparées qu'au potentiel de repos.

● FIGURE 4-1

Types de modifications du potentiel de membrane



Il faut se garder d'une source de confusion. Avec les enregistreurs utilisés, la diminution du potentiel (l'intérieur devenant moins négatif qu'au repos) correspond au déplacement vers le haut et son augmentation (l'intérieur devenant plus négatif qu'au repos) au déplacement vers le bas sur les tracés de variations rapides du potentiel.

■ Les signaux électriques sont produits par des modifications des déplacements d'ions à travers la membrane cellulaire

Les variations du potentiel de membrane sont provoquées par celles des déplacements d'ions à travers la membrane cellulaire. Par exemple si l'entrée d'ions à charge positive augmente par rapport à l'état de repos, la membrane se dépolarise (intérieur moins négatif). Inversement si la sortie d'ions à charge positive augmente par rapport à l'état de repos, la membrane s'hyperpolarise (intérieur plus négatif).

Les variations d'ions sont, elles, causées par des changements de la perméabilité de la membrane en réponse à un stimulus déclenchant. Selon le type de signal électrique, l'événement déclenchant peut être : (1) la modification du champ électrique à proximité d'une membrane excitable, (2) l'interaction d'un messager chimique avec un récepteur de la membrane d'une cellule nerveuse ou musculaire, (3) un stimulus tel que des ondes sonores dans le cas des cellules nerveuses spécialisées de l'oreille, ou (4) la fluctuation spontanée du potentiel causée par un déséquilibre entre les fuites d'ions et la pompe (la nature de ces événements déclenchants sera approfondie au fur et à mesure de l'étude des signaux électriques).

Comme les ions hydrosolubles ne peuvent pas pénétrer dans la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, les charges qu'ils portent peuvent seulement traverser celle-ci par des canaux spécifiques. Les canaux membranaires sont soit des canaux de fuite soit des canaux à porte. Les canaux de fuite sont ouverts en permanence ce qui permet une fuite incontrôlée des ions correspondants à travers la membrane. Par contre, les canaux à porte sont soit ouverts permettant alors le passage d'ions, soit fermés empêchant ce passage. L'ouverture et la fermeture de la porte correspondent au changement de conformation de la protéine qui constitue le canal. Il y a trois variétés de canaux selon la cause du changement de conformation : (1) canaux à porte dépendant du voltage dont l'ouverture et la fermeture se font en réponse au changement du potentiel de membrane ; (2) canaux à porte dépendant d'un récepteur qui changent de conformation par suite de la liaison d'un messager chimique spécifique à un récepteur de membrane étroitement associé au canal ; (3) canaux à porte dépendant de contraintes mécaniques qui répondent à l'étirement ou à d'autres contraintes mécaniques ; (4) canaux à porte dépendant de la température qui répondent à des changements locaux de la température (chaud ou froid).

L'événement déclenchant fait donc changer la perméabilité de la membrane et par conséquent les courants d'ions à travers celle-ci en ouvrant ou fermant les portes de canaux particuliers. Ces déplacements d'ions changent la répartition des charges de part et d'autre de la membrane ce qui est cause des fluctuations du potentiel.

Il y a deux grands types de signal électrique : (1) les potentiels graduels qui sont des signaux à courte portée et le potentiel d'action qui est un signal à longue portée. Ces types de signaux vont

être étudiés maintenant plus en détail en commençant par les potentiels graduels ; seront étudiés ensuite la façon dont les cellules nerveuses utilisent ces signaux pour véhiculer des messages.

POTENTIELS GRADUELS

Les potentiels graduels sont des modifications du potentiel de membrane d'amplitude variable. Par exemple, le potentiel de membrane peut passer de -70 à -60 mV (une variation de 10 mV) ou de -70 à -50 mV (une variation de 20 mV).

■ L'amplitude d'un potentiel graduel dépend de l'intensité de l'événement déclenchant

Les potentiels graduels sont en règle générale causés par un événement déclenchant spécifique qui entraîne l'ouverture de canaux ioniques à porte dans une région particulière d'une membrane excitable. Le plus habituellement, ce sont des canaux Na^+ qui s'ouvrent ce qui cause l'entrée de Na^+ sous l'effet de son gradient chimique et électrique. La dépolarisation consécutive — le potentiel graduel — reste confinée à cette petite zone spécialisée de la membrane cellulaire. L'amplitude du potentiel initial (c'est-à-dire la différence entre le nouveau potentiel et le potentiel de repos) est liée à l'intensité de l'événement déclenchant. *Plus l'événement déclenchant est intense, plus il y a de canaux à porte ouverts, plus de charges positives entrent dans la cellule et plus grande est l'amplitude du potentiel graduel là où il naît. En outre plus grande est la durée de l'événement déclenchant, plus durable est le potentiel graduel.*

■ La propagation du potentiel graduel se fait de façon passive par des courants locaux

Quand un potentiel graduel a lieu localement dans une cellule nerveuse ou musculaire, le reste de la membrane est resté au potentiel de repos. La région dépolarisée temporairement est appelée zone active. On voit dans ● la figure 4-2 qu'à l'intérieur de la cellule, la zone active est relativement plus positive que les zones inactives voisines restées au potentiel de repos tandis qu'à l'extérieur elle est relativement moins positive que les zones voisines. À cause de cette différence de potentiel, des charges électriques portées par des ions s'écoulent passivement entre les zones active et inactive voisines le long des deux faces de la membrane. Tout écoulement de charges électriques est appelé un courant. Par convention, le sens d'un courant est celui du déplacement des charges positives (● figure 4-2c). À l'intérieur, les charges positives s'écoulent dans le LIC de la zone active dépolarisée relativement plus positive vers les régions voisines plus négatives. De façon analogue, à l'extérieur, les charges positives s'écoulent dans le LEC des zones inactives relativement positives vers la zone active relativement plus négative. Le déplacement des ions (c'est-à-dire du courant) se fait le long de la membrane entre des régions voisines. Le courant est différent du déplacement des ions à travers la membrane par des canaux ioniques.

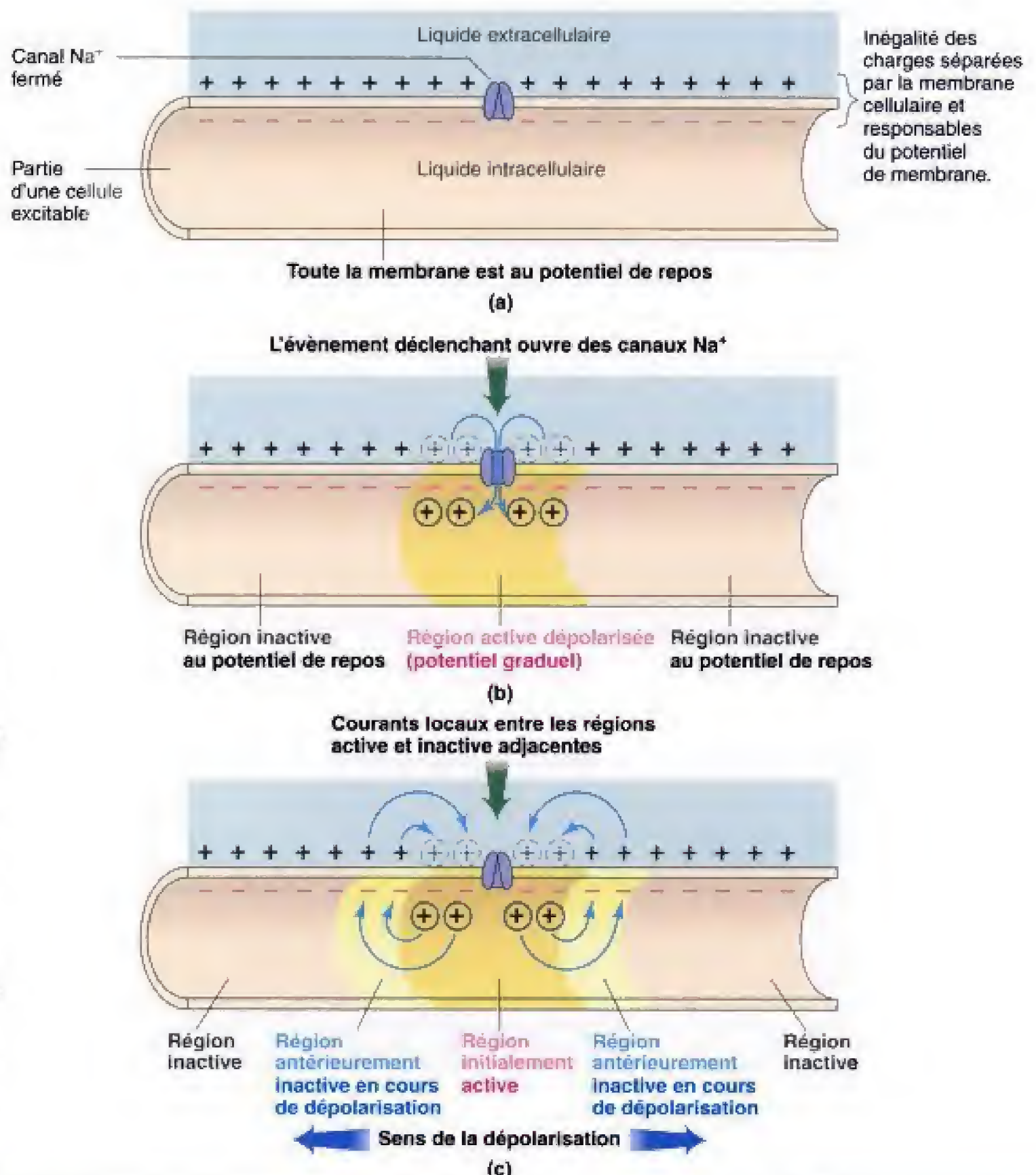
Le résultat du courant local entre la zone active dépolarisée et les zones inactives voisines est la modification du potentiel des

zones initialement inactives. Des charges positives ont gagné l'intérieur de ces zones qui ont perdu des charges positives à l'extérieur de sorte qu'elles sont devenues plus positives (ou moins négatives) à l'intérieur et moins positives (ou plus négatives) à l'extérieur qu'auparavant (● figure 4-2c). En d'autres mots, les zones antérieurement inactives ont été dépolarisées de sorte que le courant graduel s'est propagé et que leur potentiel diffère maintenant de celui des régions voisines suivantes ce qui cause un courant graduel dans celle-ci et ainsi de suite. C'est ainsi que le courant graduel progresse dans les deux directions en s'éloignant du point de départ de la variation de potentiel initiale.

La quantité de courant qui s'écoule entre deux régions dépend de la différence de potentiel et de la résistance opposée par le matériau dans lequel se déplacent les charges électriques. La résistance est ce qui s'oppose au déplacement de celles-ci. Plus grande est la différence de potentiel ou plus faible est la résistance, plus grand est le courant. Les conducteurs ont une faible résistance de sorte qu'ils offrent peu d'opposition à l'écoulement du courant. Les fils électriques de même que le LIC et le LEC sont de bons conducteurs de sorte que le courant s'y écoule aisément. Les isolants ont une forte résistance et s'opposent fortement à l'écoulement du courant. Le plastique qui entoure les fils électriques est très résistant de même que les lipides de l'organisme. Le courant ne passe donc pas au travers de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire de sorte que le courant porté par des ions ne peut passer à travers celle-ci que par des canaux.

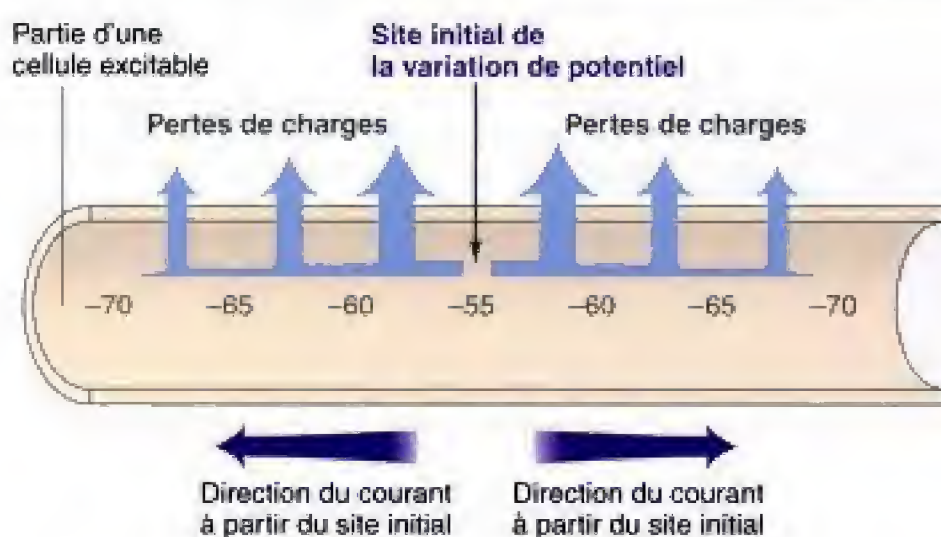
■ Il y a extinction sur une courte distance des potentiels graduels

L'écoulement du courant entre les zones actives et inactives se fait par des moyens analogues à ceux de son passage dans des fils électriques. On sait par expérience qu'il y a des fuites de courant dangereuses le long de fils électriques à moins qu'ils ne soient isolés par du plastique par exemple. (On peut être victime d'un choc électrique si l'on touche un fil électrique dénudé). De la même façon, il y a des fuites de courant à travers les zones non isolées de la membrane, c'est-à-dire là où il y a des canaux ouverts. Comme il y a de telles fuites de courant l'amplitude du potentiel graduel diminue avec la distance par rapport à son point de départ et ceci de plus en plus au fur et à mesure qu'il s'éloigne de celui-ci (● figure 4-3). En d'autres mots, il y a *décroissement* (diminution progressive) du potentiel graduel (● figure 4-4). Dans ● la figure 4-3, l'amplitude du changement de potentiel initial est de 15 mV (de -70 à -55 mV) puis tombe à 10 mV (de -70 à -60 mV) et diminue encore plus quand il s'éloigne de la zone active initiale jusqu'à sa disparition complète. De fait, il y a extinction des courants locaux au bout de quelques millimètres de sorte que ce sont seulement des signaux de très courte portée. Malgré leur courte portée, les potentiels graduels sont extrêmement importants dans l'organisme comme cela sera démontré dans des chapitres ultérieurs. Les potentiels suivants sont graduels : *potentiel post-synaptique, potentiel de récepteur, potentiel de plaque, potentiel pacemaker, et ondes lentes de potentiel*. Ces termes deviendront familiers au fur et à mesure de l'étude de la physiologie nerveuse et musculaire ; ils ont été énumérés ici car c'est la seule occasion de les regrouper. Pour le moment, il suffit de dire que la plupart des cellules excitables produisent uniquement de tels potentiels graduels en réponse à un évé-



● FIGURE 4-2

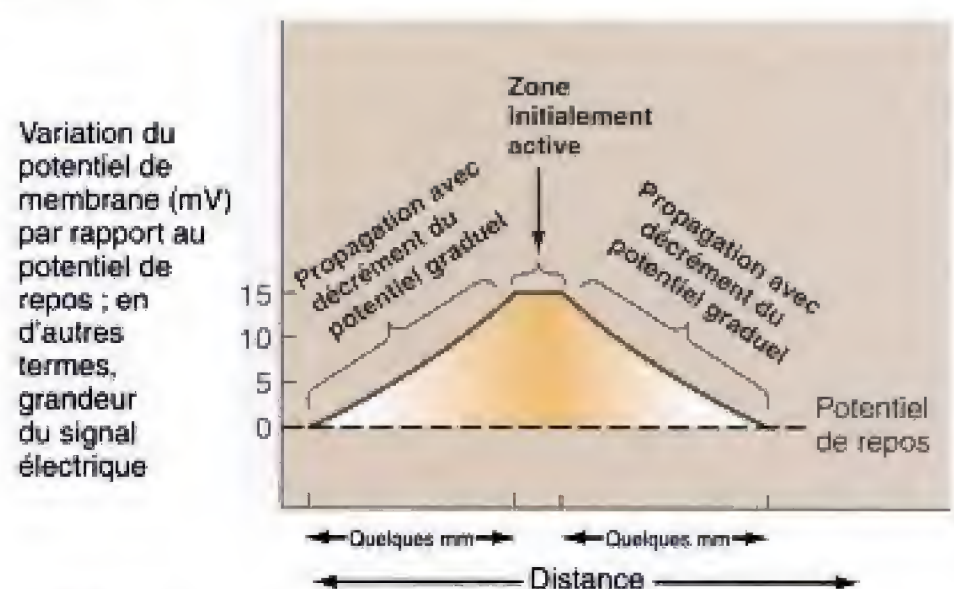
Écoulement du courant au cours d'un potentiel graduel. a) Membrane d'une cellule excitable au potentiel de repos. b) Un évènement déclenchant ouvre des canaux Na^+ ce qui entraîne l'entrée de Na^+ causée de dépolarisation. Les régions adjacentes inactives sont encore au potentiel de repos. c) Un écoulement local de courant a lieu entre la région active et les régions inactives adjacentes. Ces courants locaux causent la dépolarisation des régions précédemment inactives. Ainsi, la dépolarisation s'étend en s'éloignant du lieu où elle a pris naissance.



* Les nombres se réfèrent au potentiel local en mV en différents endroits le long de la membrane.

● FIGURE 4-3

Perte de courant à travers la membrane cellulaire. La fuite d'ions porteurs de charges au travers de la membrane cellulaire entraîne la diminution progressive du courant qui est d'autant plus importante que l'éloignement augmente.



● FIGURE 4-4

Propagation avec décrement du potentiel graduel. À cause des fuites de courant, la grandeur du potentiel graduel décroît au fur et à mesure qu'il s'éloigne passivement de la région initialement active. Il y a en fin de compte extinction du potentiel à quelques mm de son point de départ.

ment déclenchant. À leur tour, les potentiels graduels peuvent déclencher des potentiels d'action qui sont les signaux à longue portée des cellules excitables.

POTENTIEL D'ACTION

Le **potentiel d'action** est une variation rapide, brève et importante (100 mV) du potentiel de membrane qui s'inverse de sorte que l'intérieur de la cellule devient passagèrement plus positif que son extérieur. Comme dans le cas des potentiels graduels le potentiel d'action n'intéresse à un moment donné qu'une petite région de la membrane. À la différence des potentiels graduels, le potentiel est conduit ou propagé à partir de son point de départ *sans décrement*, c'est-à-dire sans diminution d'amplitude, dans toute la membrane excitable. C'est ainsi que le potentiel d'action est un signal fiable à longue portée. Pensez à la cellule nerveuse qui commande les muscles du gros orteil. Si l'on veut bouger celui-ci, des commandes envoyées par le cerveau descendent le long de la moelle épinière et déclenchent un potentiel d'action dans le corps de la cellule nerveuse correspondante qui est dans la moelle. Ce potentiel d'action progresse inchangé dans le long axone qui parcourt le membre inférieur pour innervier les cellules des muscles du gros orteil. L'amplitude du signal n'a pas décru et est restée la même d'un bout à l'autre de ce long trajet.

Nous allons étudier maintenant les changements du potentiel et ceux de la perméabilité au cours du potentiel d'action ainsi que les déplacements d'ions qui en sont responsables avant de nous intéresser à la façon dont il gagne sans diminuer toute la membrane cellulaire.

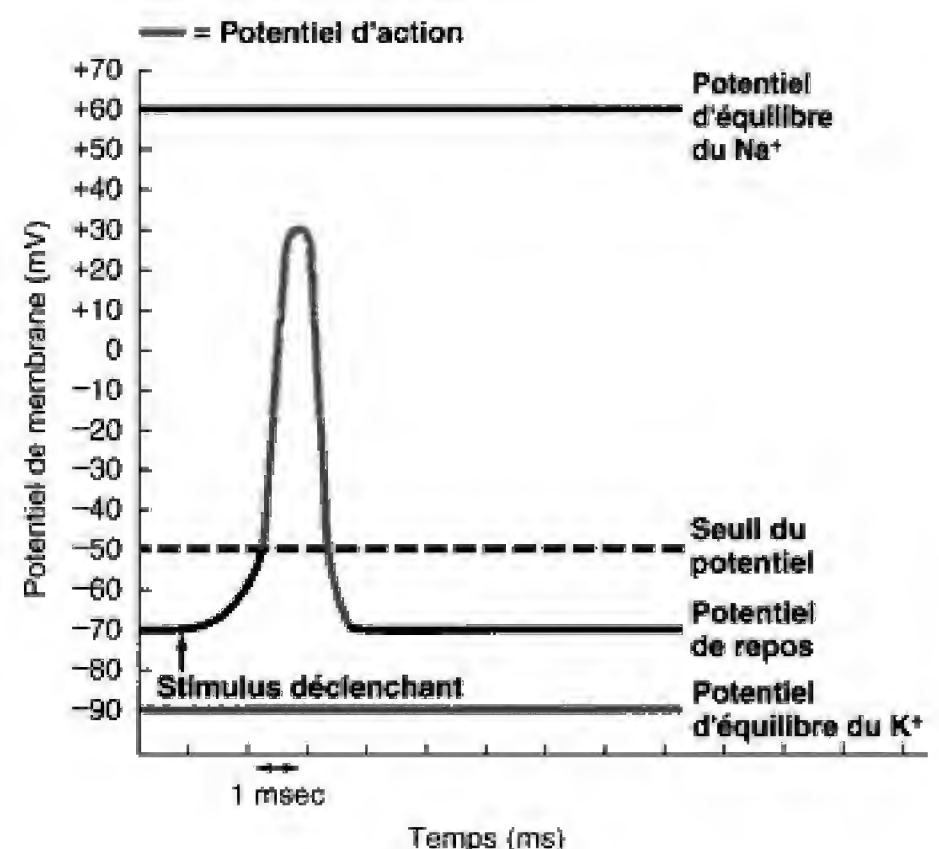
■ Le potentiel d'action est une inversion soudaine et transitoire du potentiel de membrane

À condition d'avoir une amplitude suffisante, un potentiel graduel peut déclencher un potentiel d'action avant son extinction (comment ce déclenchement se fait par les différents potentiels graduels sera décrit plus loin). Typiquement, la région de la membrane, où l'événement déclenchant a causé un potentiel graduel, ne produit pas de potentiel d'action. Au lieu de cela, le potentiel graduel entraîne par des mécanismes électriques ou chimiques la dépolarisation des zones adjacentes de la membrane où peut naître le potentiel d'action. Pour la commodité nous allons passer directement de l'événement déclenchant à la dépolarisation de la membrane cause du potentiel d'action sans

nous attarder sur la responsabilité du potentiel graduel responsable.

Pour donner naissance au potentiel d'action il faut que l'événement déclenchant dépolarise la membrane à partir du potentiel de repos de -70 mV (● figure 4-5). La dépolarisation est lente jusqu'à ce que soit atteinte la valeur critique appelée **seuil de potentiel** qui est typiquement entre -50 et -55 mV. À partir du seuil, la dépolarisation devient explosive. Il se produit alors une montée rapide du tracé enregistré jusqu'à l'inversion du potentiel qui atteint +30 mV, l'intérieur de la cellule étant devenu plus positif que l'extérieur. Tout aussi vite la membrane se repolarise revenant au potentiel de repos.

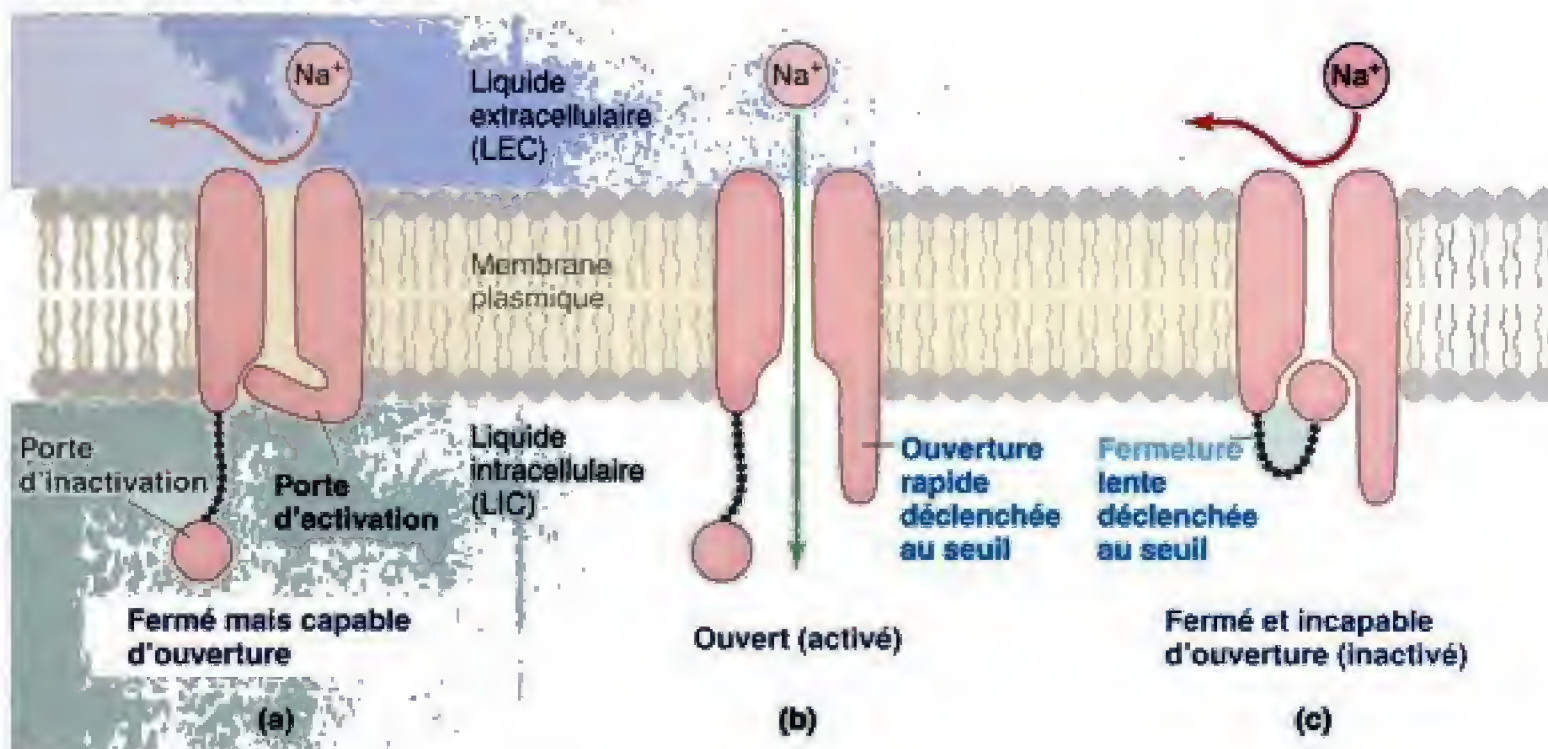
La variation rapide du potentiel de membrane depuis le seuil jusqu'au retour au potentiel de repos en passant par son inversion brève constitue le **potentiel d'action**. À la différence du potentiel graduel, la durée du potentiel d'action est toujours la même pour une cellule excitable donnée. Dans un neurone sa durée est de 1 ms seulement (0,001 s). Il dure plus longtemps dans le cas des cellules musculaires où sa durée dépend du type de muscle. On parle souvent de **pointe de potentiel** pour qualifier le potentiel d'action du fait de l'aspect du tracé enregistré. On parle aussi de **décharge** quand la membrane génère un potentiel d'action. *Potentiel d'action, décharge, pointe de potentiel* font tous référence au même phénomène d'inversion brève du potentiel de membrane.



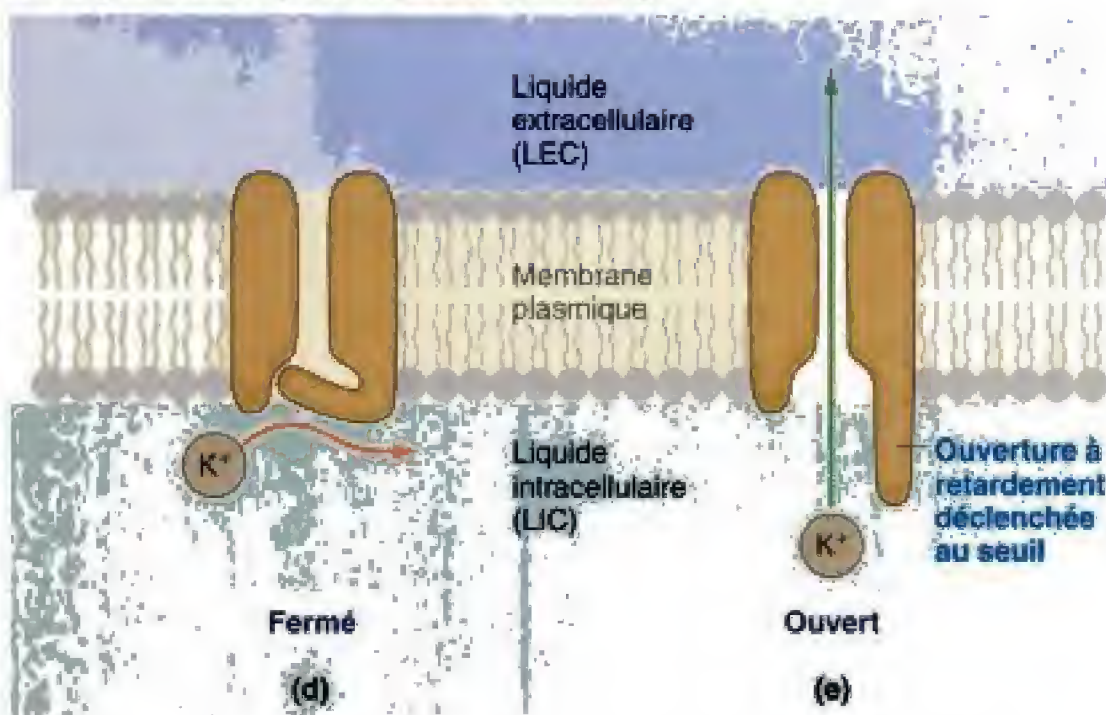
● FIGURE 4-5

Modification du potentiel de membrane au cours d'un potentiel d'action

Canal sodium à porte dépendant du voltage



Canal potassium à porte dépendant du voltage



● FIGURE 4-6

Conformation schématique des canaux Na^+ et K^+ à porte dépendant du voltage.

Si la dépolarisation initiale n'atteint pas le seuil, il n'y a pas de potentiel d'action. Le seuil est critique : soit la membrane est dépolarisée jusqu'au seuil et il se produit un potentiel d'action, soit le seuil n'est pas atteint et il ne s'en produit pas.

■ D'importants changements de la perméabilité de la membrane et des déplacements d'ions sont à l'origine du potentiel d'action

Que se passe-t-il pour que la membrane, qui est normalement maintenue à un potentiel de repos constant, soit déstabilisée au point de produire un potentiel d'action ? Il faut se souvenir que K^+ est le principal responsable du potentiel de repos car la membrane est beaucoup plus perméable à cet ion qu'elle ne l'est à Na^+

(cf. pp. 62-65). Pendant le potentiel d'action, la perméabilité de la membrane à Na^+ et K^+ subit d'importants changements qui permettent de rapides flux de ces ions sous l'effet de leur gradient électrochimique. Les courants ioniques correspondants sont responsables des variations du potentiel qui ont lieu durant le potentiel d'action. Le potentiel d'action est le résultat de l'ouverture puis de la fermeture secondaire de deux variétés de canaux spécifiques, les canaux à porte Na^+ et K^+ .

CANAUX À PORTE Na^+ ET K^+ DÉPENDANT DU POTENTIEL MEMBRANAIRE

Les canaux dépendant du voltage sont constitués par des protéines porteuses de groupes chargés. Le champ électrique (le potentiel) dans lequel se trouve le canal exerce une force sur les portions chargées des protéines constitutives du canal qui sont attirées ou repoussées par les charges du liquide entourant la membrane. À la différence de la plupart des protéines membranaires qui restent stables malgré les fluctuations du potentiel de membrane, les canaux dépendant du potentiel sont extrêmement sensibles aux changements de celui-ci. Les variations du potentiel causent de petites déformations du canal qui « bascule » d'une configuration à une autre.

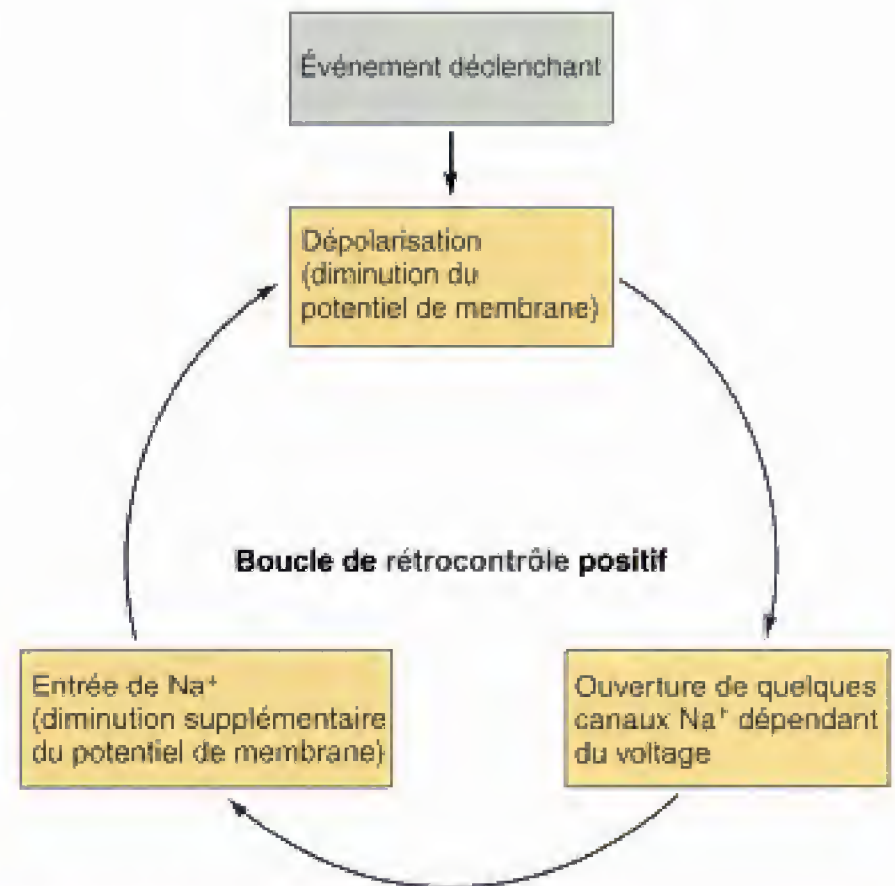
Les canaux Na^+ dépendant du voltage ont deux portes ; la *porte d'activation* et celle d'*inactivation* (● figure 4-6). La porte d'activation garde le canal en s'ouvrant ou en se fermant comme une porte sur ses gonds. La porte d'inactivation est faite d'une suite d'acides aminés en forme de boule à l'extrémité d'une chaîne ; elle est ouverte quand la boule est libre au bout de la chaîne et fermée quand elle est liée à son récepteur situé à l'entrée du canal ce qui bloque celle-ci. Il faut que les deux portes soient ouvertes pour que Na^+ passe dans le canal ; la fermeture de l'une des deux empêche ce passage. Le canal Na^+ dépendant du voltage peut prendre trois configurations : (1) *fermé mais prêt à s'ouvrir* (porte d'activation fermée, porte d'inactivation fermée, ● figure 4-6a) ; (2) *ouvert ou activé* (les deux portes ouvertes, ● figure 4-6b) ; (3) *fermé et incapable de s'ouvrir* (porte d'activation ouverte, porte d'inactivation fermée, ● figure 4-6c). Le canal K^+ dépendant du voltage est plus simple. Il a seulement une porte qui peut être ouverte ou fermée (● figure 4-6d et e). Ces canaux Na^+ et K^+ dépendant du voltage s'ajoutent à la pompe Na^+-K^+ et aux canaux de fuite de ces ions décrits dans le chapitre 3.

MODIFICATIONS DE LA PERMÉABILITÉ ET DE MOUVEMENTS DES IONS PENDANT LE POTENTIEL D'ACTION

Au potentiel de repos (-70 mV) tous les canaux K^+ et Na^+ sont en situation fermée prêts à s'ouvrir (porte d'activation fermée, porte d'inactivation ouverte). Il n'y a donc pas de passage d'ions Na^+ et K^+ à travers ces canaux au potentiel de repos. Cependant, du fait du grand nombre de canaux K^+ de fuite et du très petit nombre de canaux Na^+ de fuite la membrane au repos est environ 50 à 75 fois plus perméable au K^+ qu'au Na^+ .

Quand s'amorce la dépolarisation de la membrane en réponse à un stimulus déclenchant, certains canaux Na^+ dépendant du potentiel s'ouvrent. Comme les gradients chimique et électrique sont tous deux favorables à l'entrée de Na^+ dans la cellule, du Na^+ commence à y pénétrer. Cette entrée de Na^+ avec leur charge positive accentue la dépolarisation de la membrane ce qui cause l'ouverture d'encore plus de canaux Na^+ et l'entrée supplémentaire de Na^+ et ainsi de suite par un effet de rétroaction positive (● figure 4-7).

Au seuil de potentiel, il y a augmentation explosive de la perméabilité de la membrane au Na^+ (P_{Na^+}), la membrane devenant 600 fois plus perméable à cet ion qu'à K^+ . Un canal donné est soit ouvert soit fermé mais ne peut pas être partiellement ouvert, mais le mécanisme est si délicatement ajusté que tous les canaux Na^+ ne s'ouvrent pas exactement au même voltage. Au début de la dépolarisation quand le potentiel diminue, il y a ouverture progressive de canaux Na^+ (l'intérieur devient moins négatif). Au seuil de potentiel, suffisamment de portes de canaux Na^+ sont ouvertes pour que démarre la rétroaction positive qui entraîne l'ouverture brusque des canaux Na^+ restants de sorte que la perméabilité de la membrane au Na^+ est dominante contrairement au potentiel de repos quand domine la perméabilité au K^+ . De ce fait, au seuil du Na^+ s'engouffre dans la cellule ce qui rend l'intérieur plus positif que l'extérieur. Le potentiel atteint $+30 \text{ mV}$ ce qui est proche du potentiel d'équilibre de Na^+ (qui est de $+60 \text{ mV}$; cf. p. 64). Le potentiel ne devient pas plus positif car au pic du potentiel d'action la porte d'inactivation des



● FIGURE 4-7

Rétrocontrôle positif responsable de l'ouverture au seuil des canaux sodiques

canaux Na^+ commence à se fermer et P_{Na^+} amorce son retour à sa faible valeur du repos.

Qu'est-ce qui cause la fermeture des canaux Na^+ ? Quand le potentiel de membrane atteint le seuil, deux événements affectent les portes de chaque canal Na^+ . Premièrement, les portes d'activation s'ouvrent rapidement en raison de la dépolarisation ; le canal prend la conformation ouverte, activée (● figure 4-6b). De façon surprenante, c'est l'ouverture du canal qui amorce sa fermeture. Le changement de configuration correspondant à l'ouverture du canal permet à la boule de la porte d'inactivation de se lier à son récepteur à l'entrée du canal bloquant celle-ci. Toutefois, la fermeture de la porte d'inactivation est lente par comparaison avec l'ouverture rapide du canal. Pendant le délai de $0,5 \text{ msec}$ entre l'ouverture de la porte d'activation et la fermeture de celle d'inactivation, les deux portes sont ouvertes et Na^+ s'engouffre dans la cellule ce qui amène le potentiel d'action à son pic. C'est alors que les portes d'inactivation se ferment et que la perméabilité de la membrane tombe à sa faible valeur de repos. Les canaux restent à l'état inactivé jusqu'à ce que le potentiel ait repris sa valeur de repos.

En même temps que se produit l'inactivation des canaux Na^+ , commence l'ouverture des canaux K^+ dépendant du potentiel, ouverture qui est maximale au pic du potentiel d'action. L'ouverture de la porte des canaux K^+ sous l'effet du voltage est une réponse retardée déclenchée par la dépolarisation initiale jusqu'au seuil. Au seuil il se produit donc trois événements : (1) l'ouverture rapide de la porte d'activation des canaux Na^+ ce qui permet l'entrée de Na^+ et la montée rapide du potentiel d'action du seuil jusqu'au pic ; (2) la fermeture lente de la porte d'inactivation de ces mêmes canaux qui stoppe toute entrée additionnelle de Na^+ après un court délai ce qui empêche toute montée supplémentaire du potentiel d'action et (3) l'ouverture lente de la

porte des canaux K^+ qui est cause de la chute rapide du potentiel de son pic à sa valeur de repos. L'ouverture de la porte des canaux K^+ augmente fortement au pic du potentiel d'action la perméabilité au K^+ (P_{K^+}) qui atteint environ 300 fois la valeur de repos de P_{Na^+} . L'augmentation importante de P_{K^+} fait que du K^+ sort rapidement de la cellule sous l'effet de son gradient électrochimique et rapporte à l'extérieur des charges positives. Il convient de remarquer qu'au pic du potentiel d'action, l'intérieur de la cellule est positif ce qui tend à repousser les ions K^+ positifs du fait que le gradient électrique de cet ion est dirigé vers l'extérieur contrairement à la situation existant au potentiel de repos. La sortie rapide de K^+ restaure la négativité de l'intérieur de la cellule et ramène le potentiel à sa valeur de repos.

En résumé (● figure 4-8), la phase ascendante du potentiel d'action (dépolérisation) (du seuil à 30 mV) est due à l'entrée de Na^+ dans la cellule causée par l'augmentation explosive de P_{Na^+} au seuil de potentiel. La phase descendante (repolarisation) est due à la sortie de K^+ hors de la cellule causée par la forte augmentation de P_{K^+} contemporaine de l'inactivation des canaux Na^+ au pic du potentiel d'action.

Le changement de voltage lors du retour du potentiel à sa valeur de repos fait passer les canaux Na^+ à la configuration « fermée mais capable d'ouverture ». Les canaux sont alors bandés prêts à répondre à un nouvel événement déclenchant. Les canaux K^+ nouvellement ouverts se ferment et la membrane reprend ses propriétés de repos en ce qui concerne le nombre de canaux K^+ ouverts : elle reste au potentiel de repos jusqu'à ce qu'un nouvel événement déclenchant affecte les canaux à porte Na^+ et K^+ .

■ La pompe Na^+-K^+ restaure progressivement les gradients de concentration altérés par le potentiel d'action

À la fin du potentiel d'action, le potentiel de membrane est revenu à sa valeur de repos mais la répartition des ions a été quelque peu modifiée. Du sodium est entré dans la cellule pendant la phase ascendante et une quantité comparable de K^+ en est sortie pendant la phase descendante. Il revient à la pompe Na^+-K^+ de rétablir la situation initiale de ces ions sur le long terme et non pas après chaque potentiel d'action.

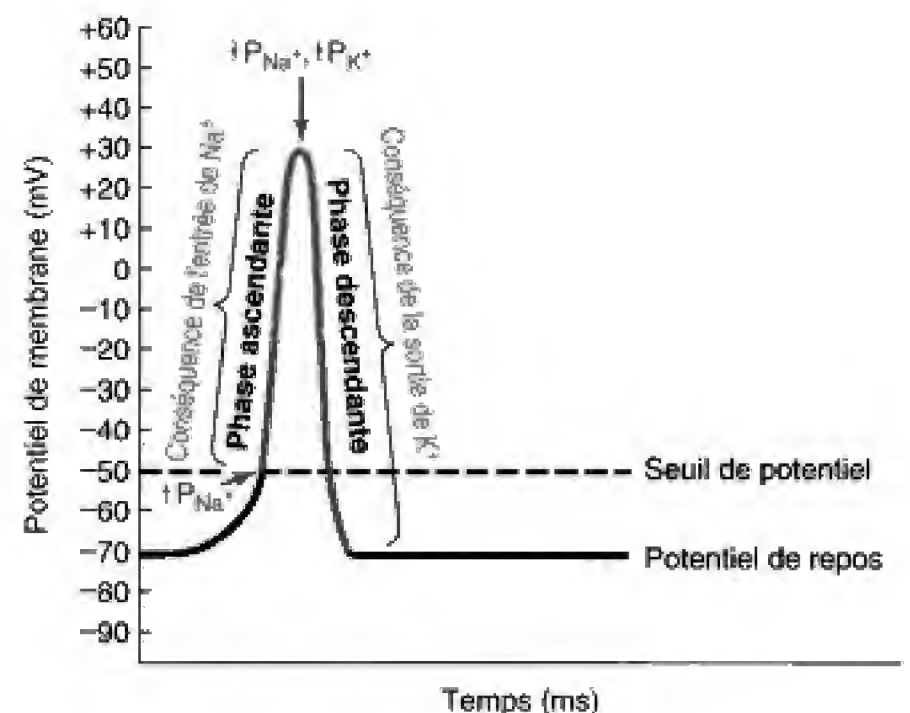
Il faut beaucoup plus de temps pour que la concentration des ions Na^+ et K^+ revienne à la situation initiale sous l'effet de la pompe Na^+-K^+ qu'il n'en faut pour leurs déplacements passifs contemporains du potentiel d'action. En réalité, les variations spectaculaires du potentiel pendant le potentiel d'action sont dues au déplacement d'un relativement faible nombre d'ions. Environ 1 ion K^+ sur 100.000 présents dans la cellule quitte celle-ci pendant le potentiel d'action et un nombre aussi faible

d'ions Na^+ y entre venant du LEC. Le déplacement d'une aussi faible proportion de la quantité totale d'ions Na^+ et K^+ provoque le changement considérable de 100 mV (de -70 à +30 mV) du potentiel de membrane mais une variation infinitésimale de la concentration de ces ions dans le LEC et le LIC. L'ion K^+ reste prédominant dans la cellule et Na^+ reste essentiellement un ion extracellulaire. Les gradients de concentration de Na^+ et de K^+ persistent donc de sorte que la répétition de potentiels d'action est possible sans que la pompe doive les restaurer en temps réel.

Bien entendu, sans la pompe, la répétition de ces petits flux d'ions finirait par abolir les gradients de concentration ce qui rendrait impossible la répétition de nouveaux potentiels d'action. En effet, les modifications de perméabilité de la membrane ne seraient plus à l'origine de flux de Na^+ et de K^+ si leur concentration devenait la même dans le LEC et le LIC. À long terme, la pompe Na^+-K^+ est donc essentielle au maintien des gradients de concentration. Mais il n'est pas nécessaire qu'elle joue ce rôle après chaque potentiel d'action, pas plus qu'elle n'est impliquée dans les déplacements d'ions contemporains du potentiel d'action.

■ Le potentiel d'action se propage à toute la cellule excitable du collet jusqu'aux terminaisons de l'axone

À un moment donné, le potentiel d'action intéresse seulement une petite région de la membrane d'une cellule excitable. Pour que le potentiel d'action remplisse le rôle de signal de longue portée, il ne peut pas rester un événement isolé localisé à une aire limitée de la surface d'une cellule nerveuse ou musculaire. Il est indispensable qu'il y ait un mécanisme de propagation du potentiel d'action tout au long de la membrane. En outre, le signal doit être transmis d'une cellule à la suivante (par exemple le long de voies nerveuses). Afin de comprendre les mécanismes en jeu, nous étudierons dans un premier temps comment le potentiel d'action (influx nerveux) gagne toute la cellule nerveuse et dans un second temps comment il passe à une autre cellule.



● FIGURE 4-8

Changements de perméabilité de la membrane et courants ioniques pendant le potentiel d'action

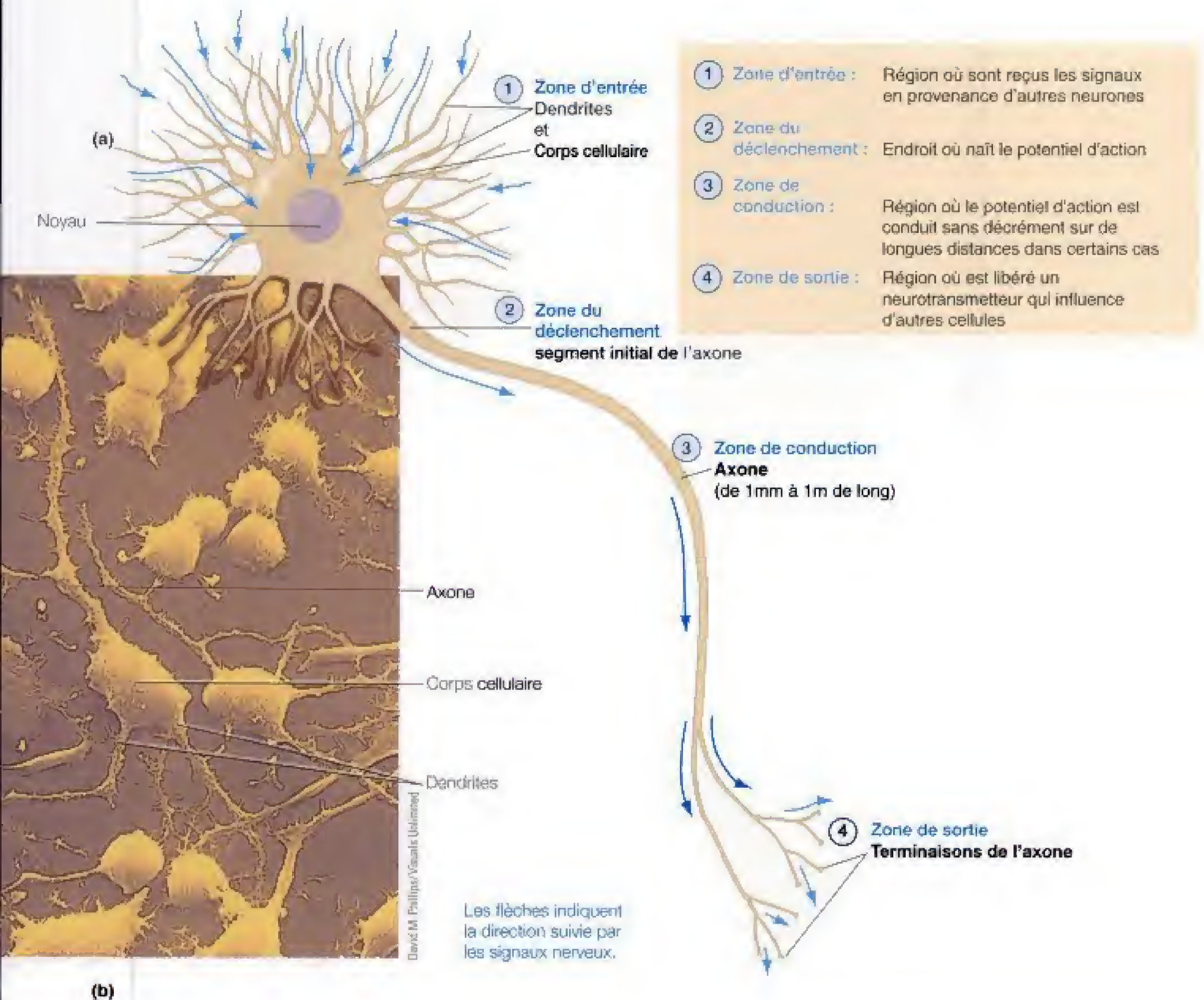
Une cellule nerveuse, ou **neurone**, typique est faite de trois éléments de base — le **corps cellulaire**, les **dendrites** et l'**axone** — bien qu'il y ait des différences de structure en fonction du siège et de la fonction du neurone. Le noyau et les organites sont situés dans le **corps cellulaire** duquel partent de nombreux prolongements appelés **dendrites** formant comme autant d'antennes qui augmentent la surface disponible pour la réception de signaux venant d'autres neurones (● figure 4-9). Les dendrites conduisent des signaux vers le corps cellulaire. Dans la plupart des neurones, la membrane cellulaire des neurones du corps cellulaire

et des dendrites est porteuse de récepteurs protéiques capables de liaison avec des messagers chimiques venant d'autres neurones. Les dendrites et le corps cellulaire sont donc l'**entrée du neurone** car c'est là que sont reçus et intégrés les signaux qui lui arrivent. C'est là que se produisent les potentiels graduels en réponse aux événements déclenchants.

L'**axone**, aussi appelé **fibre nerveuse**, est un unique prolongement cylindrique qui conduit le potentiel d'action à distance du corps cellulaire et aboutit finalement sur d'autres cellules. Des branches collatérales naissent fréquemment de l'axone au long

● FIGURE 4-9

Anatomie d'un neurone (cellule nerveuse) du type le plus courant a) La plupart des neurones sont faits de trois parties représentées schématiquement dans la figure. b) Aspect en microscopie électronique du corps cellulaire, de dendrites et d'une partie de l'axone d'un neurone du système nerveux central.



de son trajet. La partie initiale de l'axone et la région du corps cellulaire qui lui donne naissance forment le **segment initial** (ou **collet**) de l'axone. C'est là que naît le potentiel d'action déclenché par des potentiels graduels pour peu que leur amplitude soit suffisante. Le potentiel d'action se propage ensuite le long de l'axone jusqu'à ses multiples ramifications terminales, les **terminaisons de l'axone**. Ces terminaisons libèrent un messenger chimique qui influence les nombreuses cellules auxquelles elles sont étroitement associées. L'axone est donc la partie *conductrice* et ses terminaisons sont la zone de *sortie* du neurone. (La principale exception à cette structure et à cette organisation est celle des neurones spécialisés dans le transport de messages sensoriels comme cela sera discuté dans un prochain chapitre.)

La longueur des axones va de quelques millimètres dans le cas des axones communiquant avec des cellules proches jusqu'à un mètre ou même plus dans le cas de neurones communiquant avec des structures nerveuses distantes ou avec des organes périphériques. Par exemple, les axones des neurones innervant les muscles du pied doivent couvrir la distance qui va de leur corps cellulaire dans la partie dorsale basse de la moelle épinière jusqu'aux orteils en suivant sur toute sa longueur le membre inférieur.

Le potentiel d'action ne peut naître que dans les régions de l'axone où se trouvent de nombreux canaux Na^+ dépendant du potentiel dont l'ouverture peut être déclenchée par un événement dépolarisant. Typiquement, il ne se produit pas de potentiel d'action dans les régions des cellules où ont lieu des potentiels graduels car il s'y trouve peu de canaux Na^+ dépendant du potentiel. Par conséquent, les sites spécialisés dans la production des potentiels graduels ne sont pas le siège de potentiel d'action même si leur dépolarisation est importante. Mais ces potentiels graduels peuvent, avant leur extinction, déclencher le potentiel d'action dans les régions adjacentes de la membrane en amenant au seuil ces régions sensibles grâce aux courants locaux qui s'écoulent à partir d'eux. Dans un neurone typique, les potentiels graduels ont lieu dans les dendrites et le corps cellulaire en réponse à des signaux entrants. Si leur amplitude est encore suffisante une fois qu'ils ont atteint le segment initial de l'axone, ils y déclenchent le potentiel d'action.

■ Après sa naissance, le potentiel se propage à toute la fibre

Une fois le potentiel d'action né au segment initial de l'axone, il n'y a nul besoin de stimulus additionnel pour activer le reste de la fibre nerveuse. L'influx est conduit automatiquement sans qu'une autre stimulation soit nécessaire dans tout le neurone par l'une des deux méthodes suivantes : *conduction par contiguïté* ou *conduction saltatoire*.

La *conduction par contiguïté* est la propagation du potentiel d'action à la totalité de la membrane de l'axone (*contigu* signifie accolé, qui touche à autre chose) ; elle est illustrée dans la ● figure 4-10 où est schématisée une coupe longitudinale du segment initial de l'axone et de la région de l'axone située juste en aval. Le pic du potentiel d'action est atteint au segment initial où l'intérieur de la cellule est positif parce que du sodium y est déjà entré. Le reste de l'axone, qui est toujours au potentiel de repos et dont l'intérieur est négatif, est au repos. Pour que le potentiel d'action passe de la région active vers la région inactive,

il faut que celle-ci soit dépolarisée jusqu'au seuil. Cette dépolarisation est causée par un courant local entre la région où est déjà le potentiel d'action et la région inactive adjacente ; ceci est analogue au courant responsable de la propagation d'un potentiel graduel. Du fait de l'attraction entre charges opposées, il y a passage de courant entre les zones active et inactive tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la membrane. Ce courant local neutralise ou supprime certaines des charges orphelines de la zone inactive ; c'est-à-dire qu'il réduit le nombre de charges séparées par la membrane et, par conséquent, le potentiel de cette zone. Cette dépolarisation atteint rapidement le seuil ; à ce moment tous les canaux Na^+ dépendant du potentiel s'ouvrent brusquement ce qui donne naissance au potentiel d'action dans cette région initialement inactive. Pendant ce temps, le potentiel de la région initialement active reprend sa valeur de repos par suite de la sortie de K^+ .

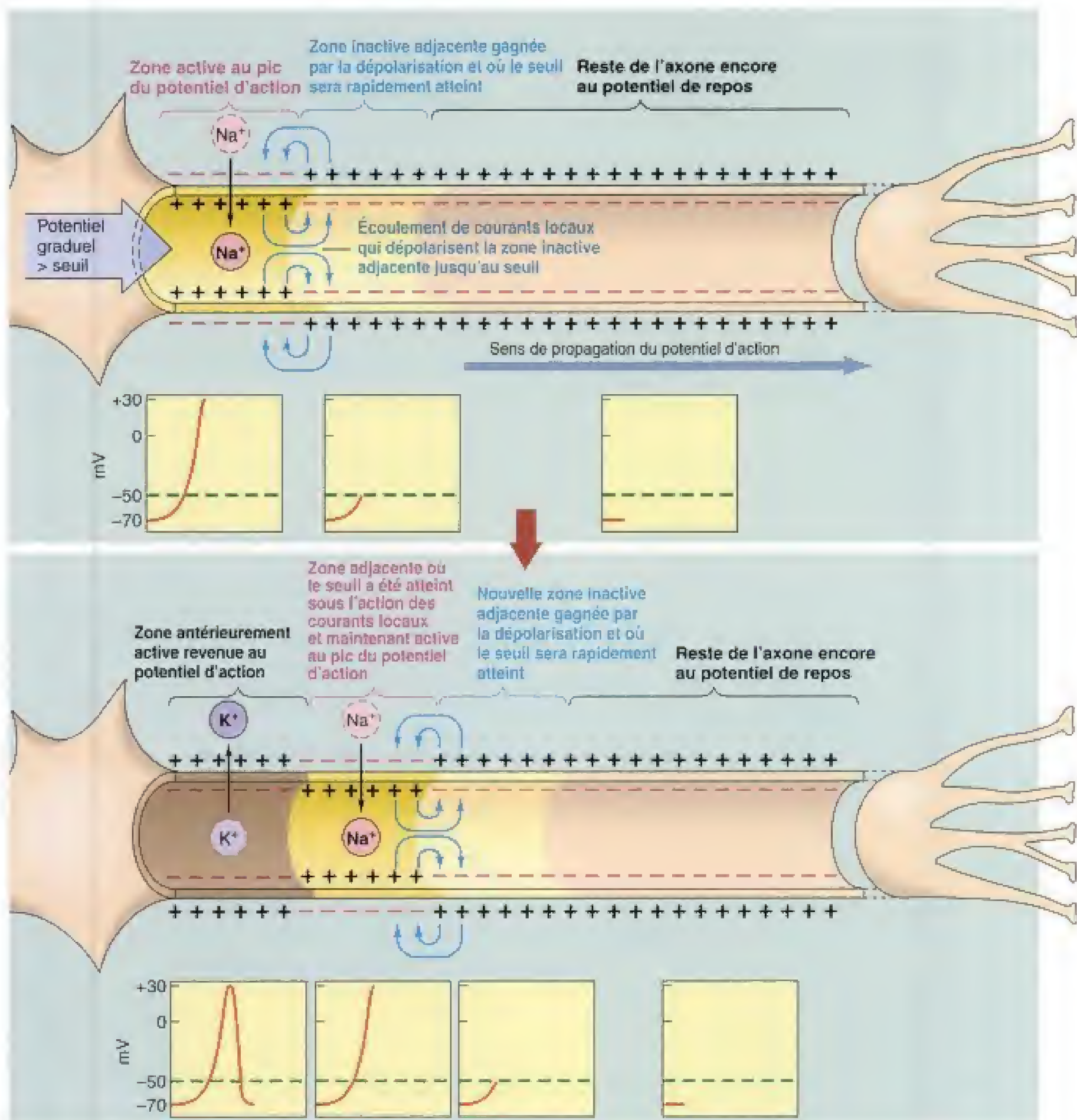
En aval de la région nouvellement activée il y a une région encore inactive et le phénomène recommence. Ceci se répète jusqu'à ce que le potentiel d'action ait atteint l'extrémité de l'axone. *Une fois qu'un potentiel d'action a pris naissance dans une région de la membrane d'un neurone, il se propage automatiquement par un mécanisme auto-entretenu à la totalité de la fibre nerveuse.* Ceci est analogue au cordon utilisé pour déclencher un feu d'artifice. Une fois qu'il est allumé à une extrémité, le feu se propage de sorte qu'il n'est pas nécessaire de l'allumer à nouveau en différentes sections du cordon.

Le potentiel d'action ne se déplace pas lui-même le long de la membrane. En réalité, il déclenche un nouveau potentiel d'action dans la région adjacente de la membrane, ce qui se répète tout le long de celle-ci. Une analogie est la « ola » dans un stade. Dans chaque travée les spectateurs se lèvent (phase montante du potentiel d'action) puis se rasseyent (phase descendante) au fur et à mesure que la vague se propage autour du terrain. C'est la vague qui se déplace, pas les spectateurs. De façon analogue, c'est un nouveau potentiel d'action qui naît de façon séquentielle le long de l'axone. Dans le processus de conduction, chaque nouveau potentiel est un nouvel événement local qui est le résultat de modifications identiques de la perméabilité et des gradients électrochimiques le long de l'axone. Quelle que soit la longueur de l'axone, le potentiel d'action à l'extrémité de l'axone est donc identique à ce qu'il est à son origine. Il ne diminue pas au cours de sa propagation le long de l'axone et est donc un signal fidèle à longue portée puisqu'il ne subit ni distorsion ni atténuation.

La propagation sans décrement du potentiel d'action fait donc contraste avec la propagation avec décrement des potentiels graduels qui s'éteignent sur une brève distance et ne sont pas capables de se régénérer. Les différences entre potentiel graduel et potentiel d'action sont résumées dans le ▲ tableau 4-1.

■ La période réfractaire assure la propagation à sens unique du potentiel d'action

Comment est assurée la propagation à sens unique du potentiel d'action telle qu'il s'éloigne de l'endroit où il est né ? On voit sur la ● figure 4-11 qu'une fois le potentiel d'action reproduit dans une région nouvellement activée (où l'intérieur est maintenant positif) et le potentiel revenu à sa valeur de repos dans la région précédemment active (dont l'intérieur est à nouveau négatif), le proche voisinage de charges opposées est favorable



● FIGURE 4-10

Conduction par contiguïté. L'écoulement de courants locaux entre la zone active au pic du potentiel d'action et la zone inactive adjacente encore au potentiel d'action réduit le potentiel de cette zone contiguë jusqu'au seuil, ce qui y déclenche un potentiel d'action. La zone primitivement active revient au potentiel de repos et la nouvelle région active cause sous l'action de courants locaux l'apparition d'un potentiel d'action dans la zone inactive contiguë suivante et le même cycle se reproduit sur toute la longueur de l'axone.

à la production de courants locaux rétrogrades tout autant qu'antérogrades (vers les régions pas encore activées de la membrane). Si un tel courant rétrograde était capable de dépolariser jusqu'au seuil la région qui vient d'être inactivée, un autre

potentiel d'action y naîtrait qui se propagerait à nouveau donnant naissance à un nouveau potentiel d'action dans les deux sens et ainsi de suite. Ce serait une situation chaotique avec de nombreux potentiels d'action allant de-ci de-là le long de la fibre

▲ **TABEAU 4-1**

Comparaison des potentiels graduels et du potentiel d'action

POTENTIELS GRADUELS

Modification graduelle du potentiel ; l'amplitude est fonction de l'intensité du stimulus

Durée dépendant de celle de l'événement déclenchant

Conduction avec décrement ; le potentiel diminue avec l'éloignement par rapport à son point de départ

Propagation passive aux régions actives adjacentes de la membrane

Pas de période réfractaire

Sommation possible

Hyperpolarisation ou dépolarisation

Déclenchement par un stimulus, par liaison d'un neurotransmetteur à son récepteur, ou par variation spontanée du couple fuite-pompe

Production dans des endroits de la membrane spécialisés dans la réponse à l'événement déclenchant

POTENTIELS D'ACTION

Réponse de la membrane par tout ou rien ; le codage de l'intensité du stimulus se fait par la fréquence du potentiel d'action et pas par son amplitude

Durée invariable

Propagation sans diminution d'amplitude à toute la membrane

Auto-reproduction dans les régions adjacentes inactives de la membrane

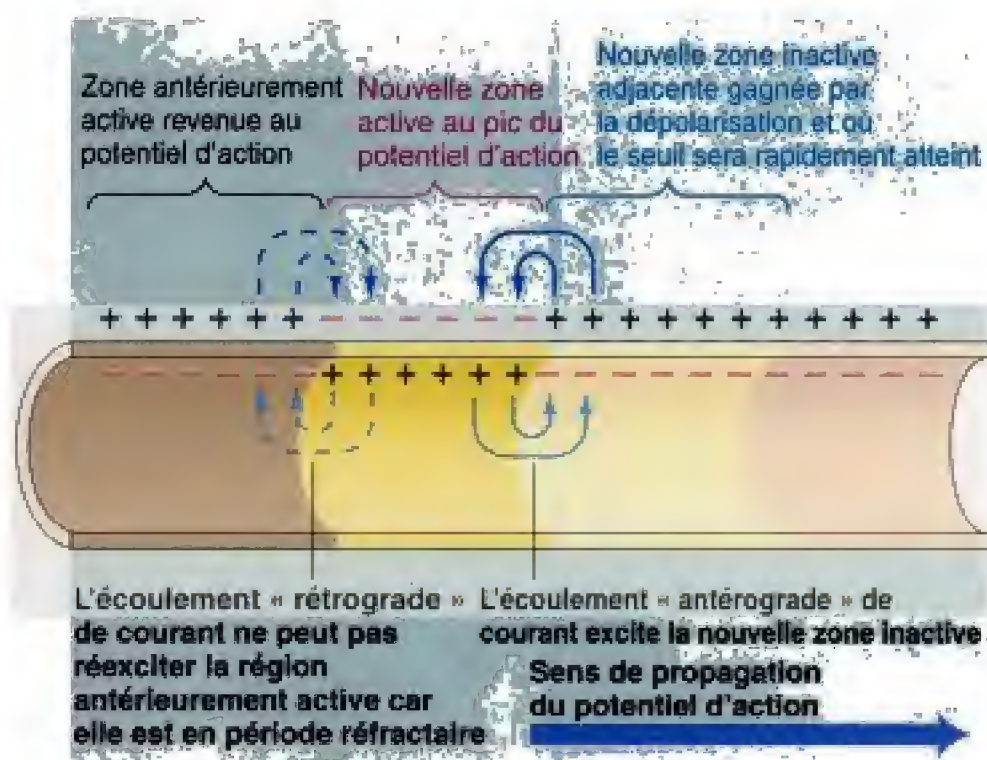
Période réfractaire

Pas de sommation

Dépolarisation uniquement avec inversion des charges

Déclenchement par la dépolarisation jusqu'au seuil, habituellement due à la propagation d'un potentiel graduel

Production dans les régions de la membrane riches en canaux Na^+ dépendant du potentiel



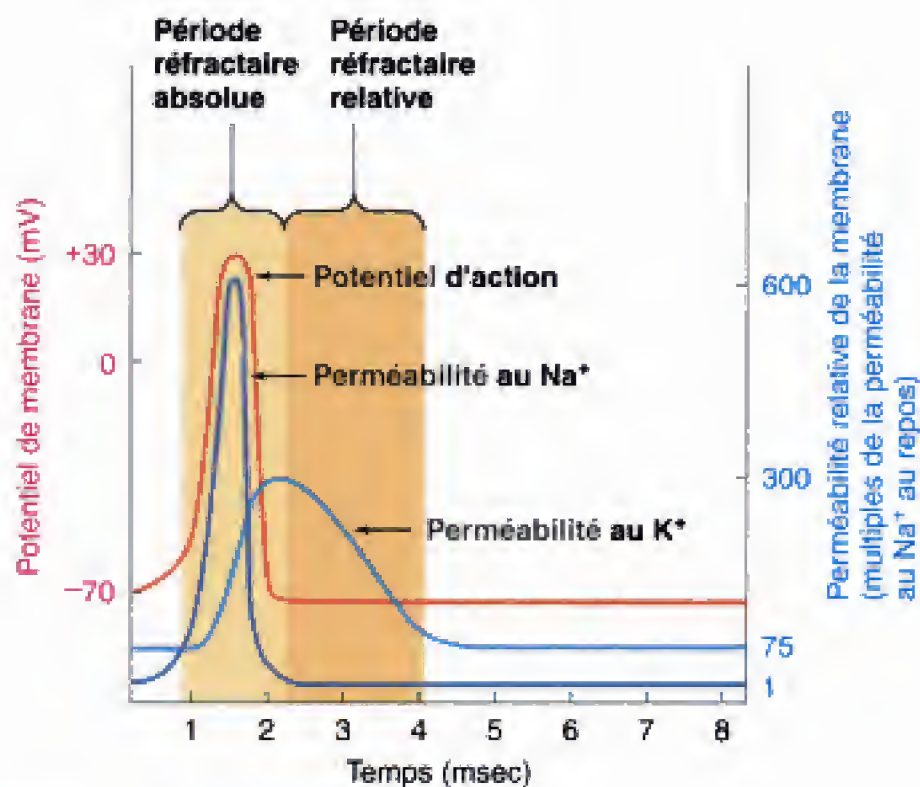
● **FIGURE 4-11**

Importance de la période réfractaire. Le courant « rétrograde » est empêché par la période réfractaire. Pendant et un peu après le potentiel d'action une zone ne peut pas être restimulée normalement et donner naissance à un potentiel d'action. La période réfractaire fait que la propagation du potentiel d'action ne peut se faire que dans le sens antérograde le long de l'axone.

nerveuse jusqu'à ce que celle-ci soit fatiguée. Heureusement, une telle oscillation des potentiels d'action est prévenue par l'existence de la période réfractaire pendant laquelle un nouveau potentiel d'action ne peut pas être déclenché par un stimulus normal dans la région de la membrane où il vient de s'en

produire un. La période réfractaire a deux phases la *période réfractaire absolue* et la *période réfractaire relative*. Tant qu'une zone de membrane est le siège d'un potentiel d'action elle ne peut pas en produire un nouveau quelle que soit l'intensité d'un stimulus. Cette période durant laquelle une zone de membrane est complètement réfractaire, incapable de répondre à un nouveau stimulus est la *période réfractaire absolue* (● figure 4-12). Une fois que les portes des canaux Na^+ ont basculé dans leur état ouvert ou activé, les canaux ne peuvent pas s'ouvrir à nouveau en réponse à un autre événement déclenchant quelle que soit son intensité tant que le potentiel n'est pas revenu à sa valeur de repos et que les canaux aient repris leur état initial. Ainsi, la période réfractaire absolue dure pendant tout le temps qui va de l'ouverture des portes d'activation des canaux Na^+ dépendant du potentiel au seuil puis de leur fermeture au pic du potentiel d'action jusqu'au retour du potentiel à sa valeur de repos ; c'est-à-dire jusqu'à ce qu'ils aient repris leur état « fermé mais capable d'ouverture ». Alors seulement sont-ils capables de répondre à nouveau à la dépolarisation par l'augmentation explosive de P_{Na^+} de façon à générer un nouveau potentiel d'action au même endroit. Les potentiels d'action ne peuvent pas se chevaucher ou s'additionner.

La *période réfractaire relative* fait suite à la période réfractaire absolue ; un second potentiel d'action peut être produit en réponse à un stimulus plus intense qu'il n'est habituellement nécessaire. Pendant cette période, les canaux K^+ dépendant du potentiel, qui s'étaient ouverts au sommet du potentiel d'action, sont en cours de fermeture. Durant la période réfractaire relative, l'entrée de Na^+ en réponse à un nouveau stimulus est contrecarée par la fuite persistante de K^+ par ses canaux qui ne sont pas encore fermés de sorte qu'il faut un stimulus plus intense que normalement pour amener la membrane au seuil. Pendant ce temps, l'influx a continué sa progression rapide. Une fois que le



● FIGURE 4-12

Période réfractaire Pendant la période réfractaire absolue, la zone de la membrane où vient de se reproduire un potentiel d'action ne peut pas être restimulée. Cette période correspond au temps pendant lequel les portes des canaux Na^+ dépendant du voltage n'ont pas leur conformation de repos. Pendant la période réfractaire relative, la membrane ne peut être restimulée que par un stimuli plus intense qu'il n'est nécessaire normalement. Cette période correspond au temps pendant lequel les portes des canaux K^+ dépendant du voltage ouvertes pendant le potentiel d'action ne se sont pas encore refermées.

site initial est sorti de la période réfractaire et peut à nouveau être stimulé normalement, le potentiel d'action est trop éloigné pour influencer ce site. Ainsi, la période réfractaire assure la propagation à sens unique du potentiel d'action à distance de l'endroit où il est né.

■ Le potentiel d'action est une réponse de type tout ou rien

Si une zone de la membrane du neurone est dépolarisée jusqu'au seuil, un potentiel d'action est généré et se propage tout au long de la membrane sans diminuer d'intensité. De plus, une fois que le seuil a été atteint, le potentiel d'action consécutif est toujours maximal ; ceci parce que les variations du potentiel sont liées à des déplacements d'ions indépendants de l'intensité du stimulus mais sont causées par les gradients électrique et chimique qui ne sont pas modifiés par celle-ci. Un événement déclenchant plus intense que celui qu'il faut pour amener la membrane au seuil n'entraîne pas un plus grand potentiel d'action. À l'opposé, un stimulus qui ne cause pas la dépolarisation de la membrane jusqu'au seuil ne déclenche pas de potentiel d'action. Ainsi, une membrane excitable ou bien répond à un stimulus par un potentiel

d'action maximal qui se propage sans décrement à toute la membrane ou ne répond pas du tout. C'est la loi du tout ou rien.

Ce concept du tout ou rien est comparable à ce qui se passe quand on tire un coup de fusil. Ou bien l'on ne déplace pas suffisamment la queue de détente et le coup ne part pas (le seuil n'est pas atteint) ou l'on agit suffisamment sur elle et le coup part (le seuil est atteint). Une action plus forte sur la queue de détente ne cause pas une plus forte explosion. De même que l'on ne peut pas tirer un demi-coup de feu, de même il n'y a pas de demi-potentiel d'action.

Le phénomène de seuil est dans une certaine mesure un moyen de distinguer un stimulus important d'un autre qui ne l'est pas. Les stimuli trop faibles pour amener le potentiel de membrane au seuil ne donnent pas naissance à un potentiel d'action ce qui évite l'embouteillage du système nerveux par des messages sans importance.

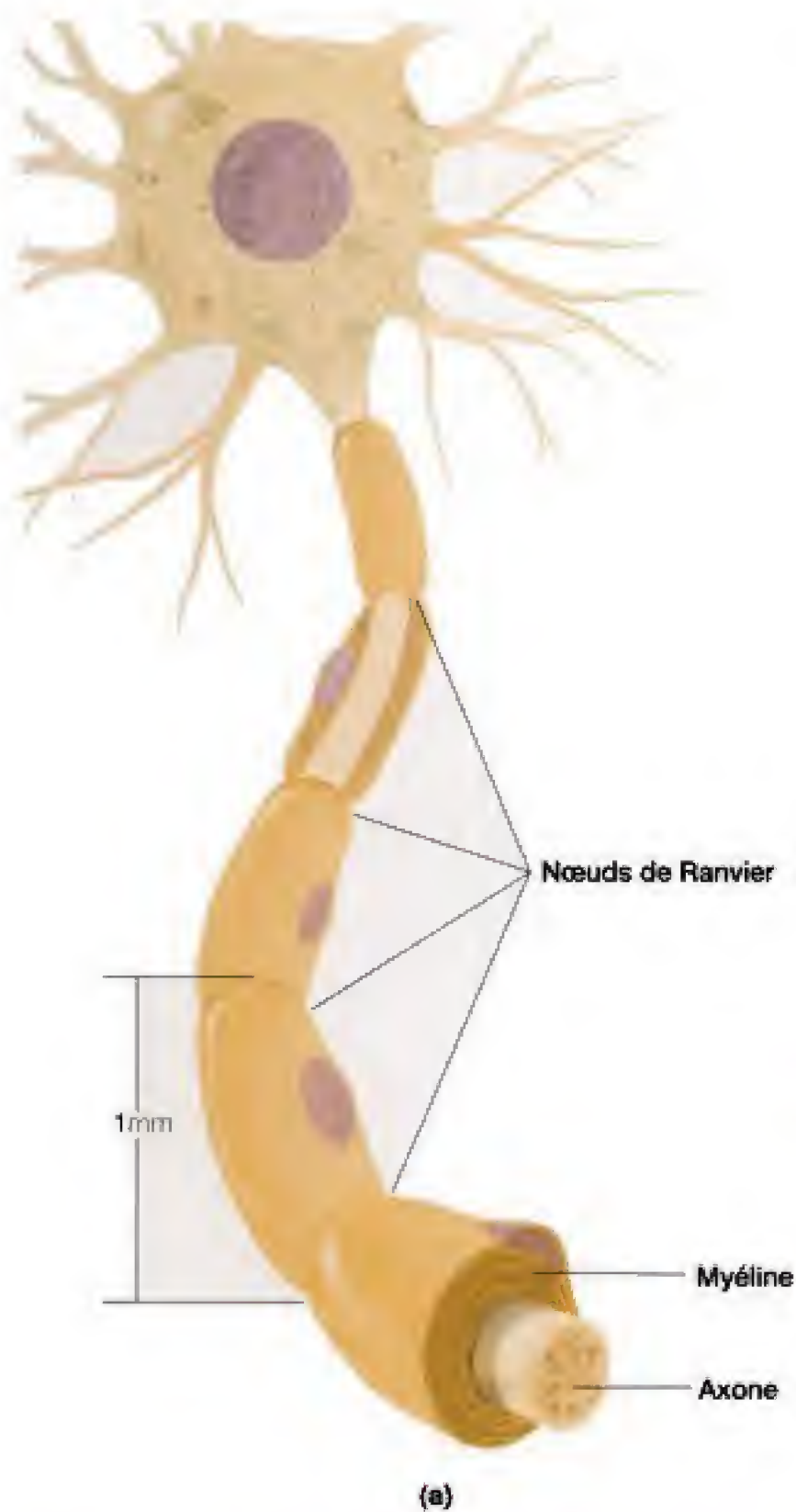
■ L'intensité du stimulus est codée par la fréquence des potentiels d'action

Comment est-il, toutefois, possible de distinguer des stimuli d'intensité différente capables de dépolariser la membrane jusqu'au seuil et de causer de ce fait un potentiel d'action identique ? Par exemple, comment distinguer un objet chaud d'un objet brûlant si tous deux donnent naissance au même potentiel d'action dans les fibres qui portent l'information sur la température de la peau au système nerveux central ? La réponse tient à la fréquence des potentiels d'action. Un stimulus intense ne cause pas un plus grand potentiel d'action, mais il en augmente le nombre par unité de temps. De plus, un stimulus plus intense dans une région fera que le seuil sera atteint dans un plus grand nombre de neurones, d'où l'augmentation de la quantité d'informations transmises.

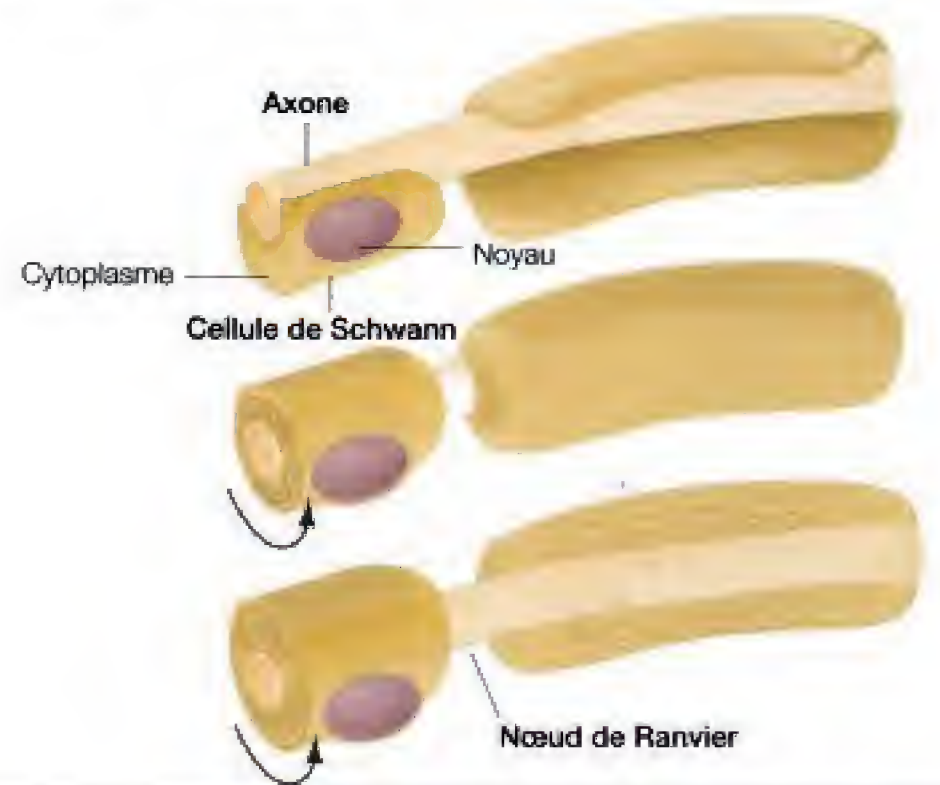
La vitesse de propagation du potentiel d'action le long d'une fibre nerveuse varie selon que celle-ci est myélinée ou non. La conduction par contiguité est le fait des fibres non myélinisées. Comme on vient de le voir chaque potentiel d'action donne naissance dans celles-ci à un nouveau potentiel d'action dans la région adjacente suivante de la membrane de sorte que chaque zone de celle-ci est le siège d'un potentiel d'action au cours de la propagation de ce signal électrique de l'origine à l'extrémité de l'axone. Il y a une méthode de propagation plus rapide, la conduction saltatoire, dans les fibres myélinisées. Voyons maintenant comment une fibre myélinée et la conduction saltatoire fonctionnent par comparaison aux fibres amyélinisées et à la conduction par contiguité.

■ La myélination augmente la vitesse de conduction du potentiel d'action

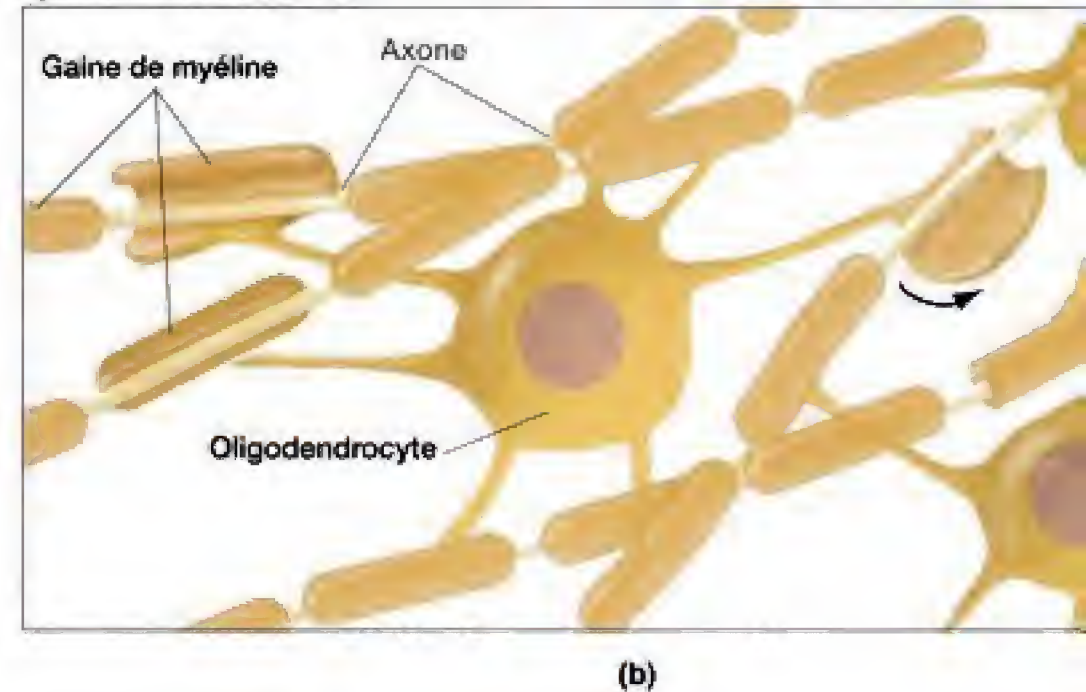
Les fibres myélinisées sont, comme l'indique leur nom, entourées de myéline (● figure 4-13a). La myéline est constituée essentiellement par des lipides. Comme les ions hydrosolubles, porteurs des courants à travers la membrane, ne peuvent pas traverser cet épais obstacle lipidique, l'enveloppe de myéline constitue un isolant, analogue au plastique qui entoure un fil électrique, qui empêche la fuite de courant dans les régions de la fibre qui en sont couvertes. La myéline ne fait pas partie de la fibre nerveuse elle-même ; elle est faite par des cellules produc-



Système nerveux périphérique



Système nerveux central



● FIGURE 4-13

Fibres myélinisées. a) Une fibre myélinisée est entourée de myéline à intervalles réguliers. Les régions intermédiaires sans myéline sont appelées nœuds de Ranvier. b) Dans le système nerveux périphérique, chaque partie de la gaine de myéline est formée par une cellule de Schwann particulière qui l'enveloppe comme un gâteau roulé à la confiture. Dans le système nerveux central chacun des nombreux prolongements d'un oligodendrocyte producteur de myéline forme une partie de la gaine de myéline autour de différentes fibres nerveuses. c) Vue de la section transversale d'une fibre myélinisée en microscopie électronique.

trices de myéline qui s'enroulent en couches successives autour de la fibre comme un gâteau roulé (● figure 4-13b et c). Ces cel-

lules sont des oligodendrocytes dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et des cellules de Schwann dans le

système nerveux périphérique (les nerfs reliant le système nerveux central aux différentes parties de l'organisme). La nature lipidique de la myéline est due à l'empilement des doubles couches de lipide de la membrane de ces cellules formatrices de myéline. Entre les régions couvertes de myéline, aux nœuds de Ranvier, la membrane de la fibre nerveuse est à nu et au contact du LEC. Les canaux Na^+ dépendant du voltage sont concentrés dans la région des nœuds alors que les régions myélinisées en sont pratiquement dépourvues. À l'opposé une fibre non myélinisée a beaucoup de tels canaux sur toute sa longueur ; or nous avons vu que seules les régions de la membrane où il y a en abondance de tels canaux peuvent produire un potentiel d'action.

Les nœuds sont suffisamment rapprochés pour que des courants locaux puissent passer avant leur extinction entre un nœud actif et le nœud voisin inactif. Quand un nœud est le siège d'un potentiel d'action, il y a attraction de charges opposées du nœud au repos le plus proche dont le potentiel diminue jusqu'à atteindre le seuil et que naisse un potentiel d'action et ainsi de suite. De ce fait, dans une fibre myélinisée, l'influx « saute » d'un nœud à l'autre passant par dessus les sections myélinisées ; c'est ce que l'on appelle la conduction saltatoire (du latin *saltare*, sauter). Le potentiel d'action est propagé plus vite par la conduction saltatoire que par les courants locaux parce qu'il saute par-dessus les sections myélinisées tandis qu'il doit renaître en tout point de la membrane d'une fibre non myélinisée.

La conduction est environ cinquante fois plus rapide dans les fibres myélinisées que dans les fibres non myélinisées. En règle générale, les messages urgents sont transmis par des fibres myélinisées et ceux qui le sont moins par des fibres non myélinisées.



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie au cours de laquelle des fibres nerveuses perdent leur myéline (démýélinisation) en de multiples endroits du système nerveux central. La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle le système de défense de l'organisme attaque par erreur la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses (du grec, *autos* soi-même et du latin, *immunis*, exempt). La perte de la myéline ralentit la transmission du signal électrique dans les fibres atteintes. Des cicatrices de sclérose (du grec *scleros*, solide) se forment en de nombreux endroits où la myéline est endommagée. Ces cicatrices s'opposent à la propagation du potentiel dans les axones sous-jacents et peuvent même la bloquer. Les symptômes sont très variables et dépendent du siège et de l'étendue des dommages subis par la myéline.

Après avoir vu comment le potentiel se propage le long de l'axone, il convient de se demander ce qui se passe quand il atteint son extrémité. C'est ce que nous allons envisager maintenant.

SYNAPSES ET RÔLE INTÉGRATEUR DES NEURONES

Quand le potentiel d'action atteint les terminaisons de l'axone, celles-ci libèrent un messenger chimique qui modifie l'activité des cellules au contact desquelles le neurone se termine. Un neurone peut se terminer sur trois structures différentes : un muscle, une glande et un autre neurone. De ce fait il peut causer la

contraction d'un muscle, la sécrétion d'une glande ou transmettre un message dans une voie nerveuse. Quand un neurone se termine sur un muscle ou une glande, on dit qu'il l'innerve. La jonction entre un neurone et un muscle ou une glande qu'il innerve sera décrite plus loin. Pour le moment nous allons nous intéresser à la jonction entre deux neurones, la synapse. (On utilise parfois le terme de synapse pour décrire la jonction entre deux cellules excitables quelconques mais nous réservons ce terme à la jonction entre deux neurones.)

Les synapses sont les jonctions entre des neurones pré- et postsynaptiques

Typiquement, une synapse entre deux neurones comporte la jonction entre une terminaison axonale d'un neurone, appelé *neurone présynaptique*, et les dendrites ou le corps cellulaire d'un autre neurone, appelé *neurone postsynaptique* (*pré* signifie avant et *post* signifie après ; le neurone présynaptique est situé avant la synapse et le neurone postsynaptique est situé après elle). Il y a des milliers de synapses entre le corps cellulaire et les dendrites de la plupart des neurones et les terminaisons axonales de beaucoup d'autres neurones. On estime qu'il y a au moins 100.000 synapses sur certains neurones du système nerveux central (● figure 4-14).

Une synapse est schématisée sur ● la figure 4-15a. La terminaison axonale du neurone *présynaptique*, qui conduit le potentiel d'action vers la synapse, se termine par un léger renflement, le *bouton synaptique* qui contient des vésicules synaptiques, dans lesquelles est stocké un messenger chimique, le *neurotransmetteur* qui a été synthétisé et conditionné par le neurone présynaptique. Le bouton synaptique s'approche de très près, mais sans toutefois le toucher, du neurone *postsynaptique* dont le potentiel d'action se propagera en s'éloignant de la synapse. L'espace entre les neurones présynaptique et postsynaptique appelé *fente synaptique* est trop large pour qu'il y ait passage direct de courant d'une cellule à l'autre et empêche donc la transmission électrique du potentiel d'action d'un neurone à l'autre. La portion de la membrane postsynaptique située juste en face du bouton synaptique est la membrane *postsynaptique*.

Les synapses ne fonctionnent qu'à sens unique ; le neurone présynaptique exerce une influence sur le neurone postsynaptique mais ce dernier n'exerce aucune influence sur le neurone présynaptique. L'explication de ce phénomène est évidente quand on étudie comment fonctionne la synapse.

■ Un neurotransmetteur porte le message dans une synapse

Voici les événements qui ont lieu dans une synapse (● figure 4-15) :

1. Quand le potentiel d'action atteint les terminaisons du neurone présynaptique (étape 1, ● figure 4-15), le changement local du potentiel de membrane déclenche l'ouverture de canaux Ca^{2+} dépendant du voltage.
2. Comme la concentration du Ca^{2+} est beaucoup plus forte dans le LEC, cet ion pénètre dans le bouton terminal par les canaux ouverts (étape 2).

3. Ca^{2+} cause la libération dans la fente synaptique par exocytose du neurotransmetteur emmagasiné dans quelques-unes des vésicules synaptiques (étape 3).
4. Le neurotransmetteur libéré diffuse dans la fente synaptique et se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane postsynaptique (étape 4).
5. Cette liaison déclenche l'ouverture de canaux ioniques spécifiques de cette membrane dont la perméabilité se trouve modifiée (étape 5). Ce sont des canaux dépendant d'un médiateur chimique à la différence des canaux dépendant du potentiel responsables du potentiel d'action et de l'entrée de Ca^{2+} dans le bouton terminal.

Comme la terminaison présynaptique libère le neurotransmetteur et que la membrane postsynaptique est équipée de récepteurs pour ce neurotransmetteur, la synapse ne peut fonctionner que du neurone pré- vers le neurone postsynaptique.

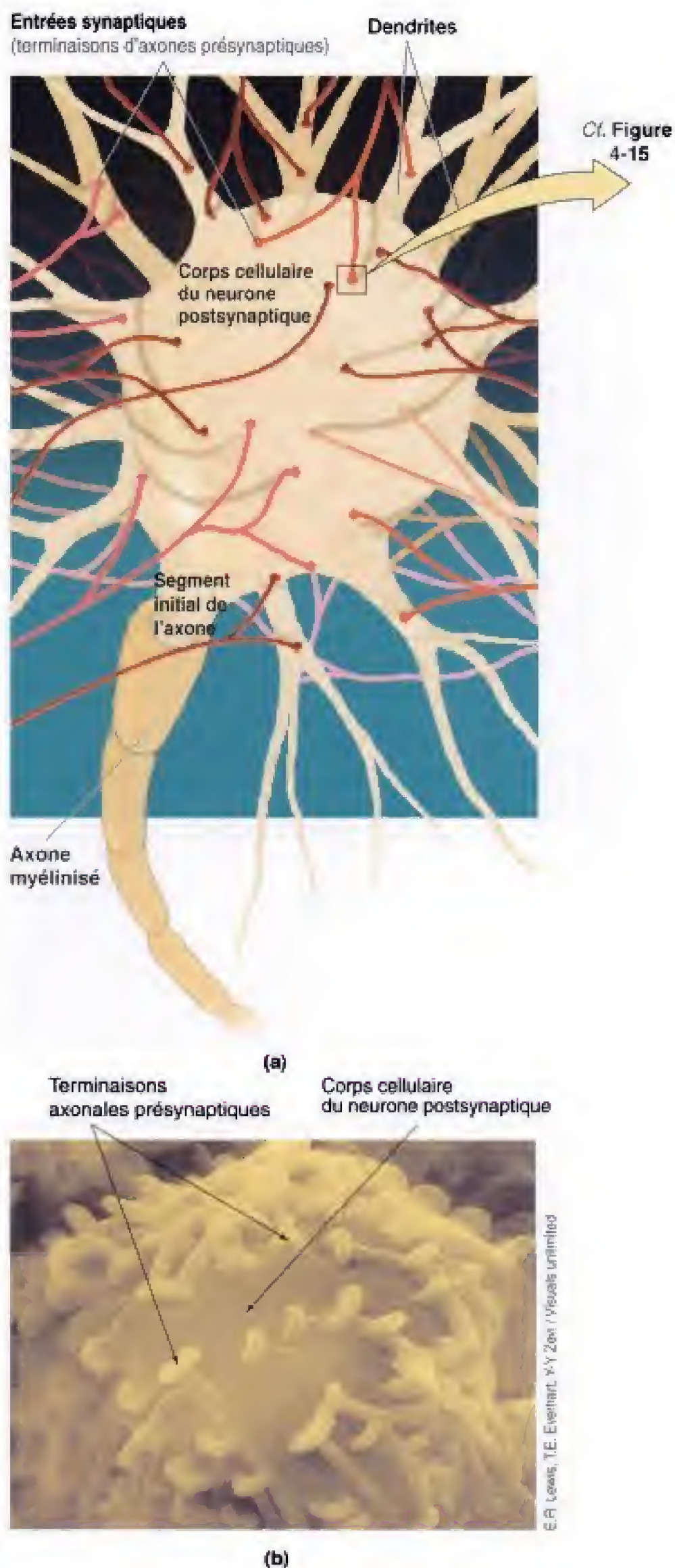
■ Certaines synapses excitent le neurone postsynaptique, d'autres l'inhibent

Chaque neurone présynaptique libère typiquement un seul neurotransmetteur mais les différents neurones ne libèrent pas tous le même. En se liant à leurs récepteurs postsynaptiques, différents neurotransmetteurs causent des changements de perméabilité différents. Il y a deux variétés de synapses entre neurones selon le changement de perméabilité du neurone postsynaptique causé par la liaison du neurotransmetteur aux sites récepteurs : les *synapses excitatrices* et les *synapses inhibitrices*.

SYNAPSES EXCITATRICES

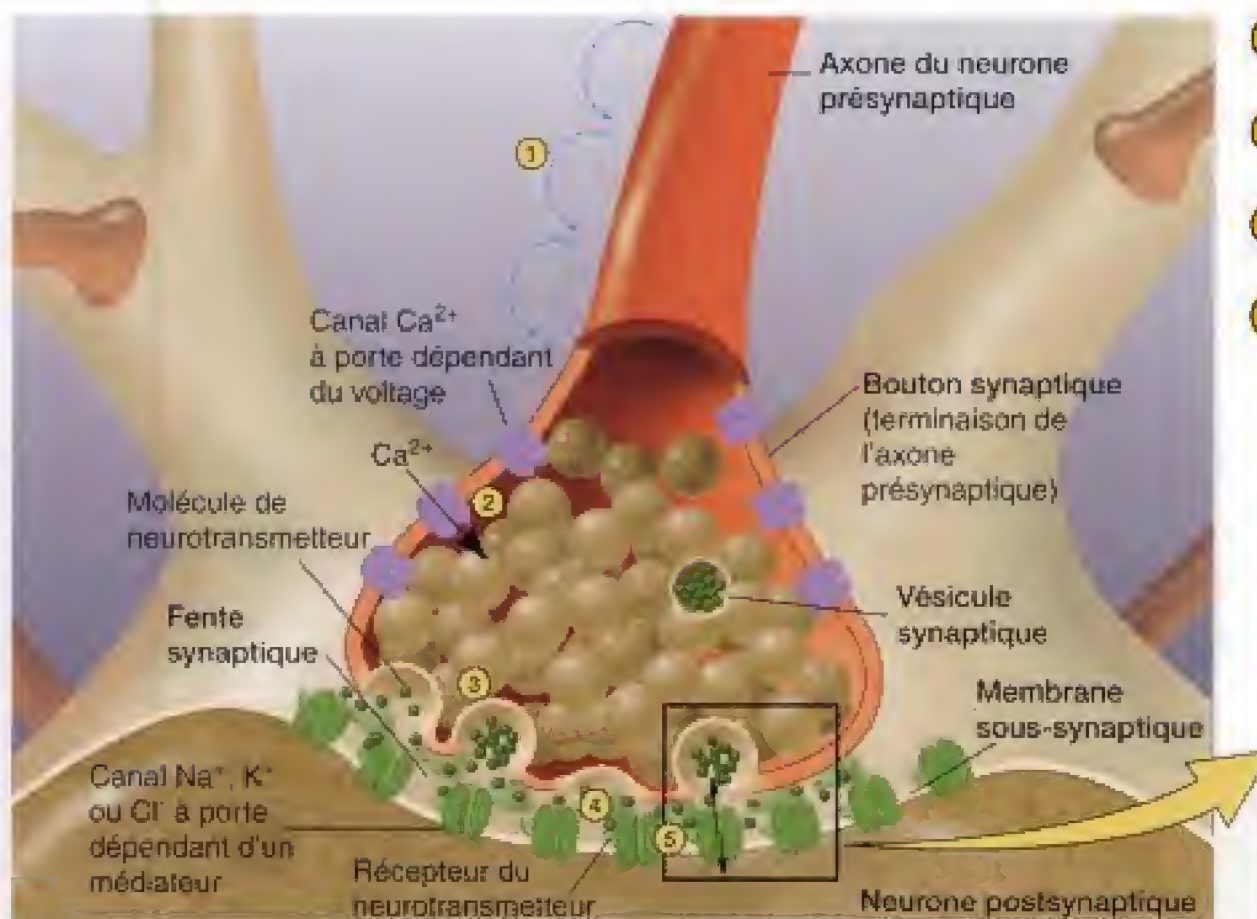
Dans une *synapse excitatrice*, la réponse à la liaison du neurotransmetteur au récepteur est l'ouverture de canaux cationiques non spécifiques de la membrane postsynaptique ce qui permet le passage simultané d'ions Na^+ et K^+ (il s'agit de canaux différents de ceux décrits précédemment). En effet la perméabilité de la membrane à ces deux ions augmente en même temps. La quantité d'ions qui diffusent à travers les canaux cationiques dépend de leur gradient électrochimique. Au potentiel de repos les deux gradients chimique et électrique favorisent l'entrée de Na^+ dans le neurone postsynaptique alors que seul le gradient de concentration de K^+ favorise sa sortie. De ce fait, la modification de perméabilité entraîne dans le cas d'une synapse excitatrice la sortie de peu d'ions K^+ hors du neurone postsynaptique et l'entrée concomitante d'un plus grand nombre d'ions Na^+ . Le résultat est une entrée nette d'ions positifs dans ce neurone. Ceci rend l'intérieur de la membrane légèrement moins négatif qu'au potentiel de repos c'est-à-dire une *faible dépolarisation* du neurone postsynaptique.

L'activation d'une seule synapse excitatrice suffit rarement à dépolariser la membrane postsynaptique jusqu'au seuil. Il y a alors trop peu de canaux mis en jeu dans la membrane postsynaptique pour que l'entrée d'ions dépolarisants l'amène au seuil de potentiel. Toutefois cette faible dépolarisation l'en rapproche ce qui accroît la probabilité de déclenchement d'un potentiel d'action (en réponse à des entrées excitatrices ultérieures). C'est-à-dire que la membrane est maintenant plus facilement excitable (plus facile à amener au seuil). Pour cette raison la modification du potentiel postsynaptique d'une synapse excitatrice porte le

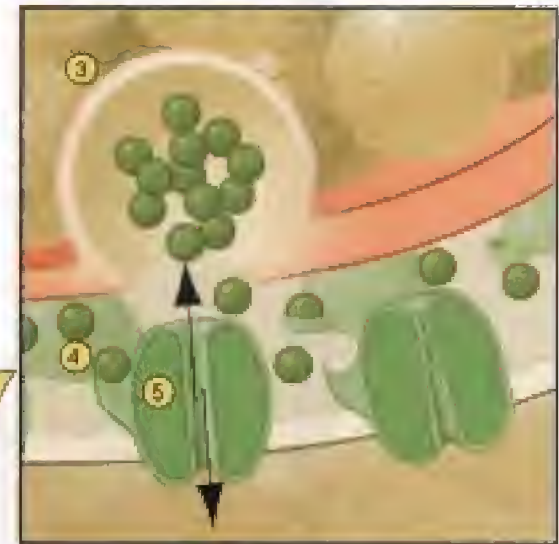


● FIGURE 4-14

Entrées présynaptiques sur un neurone postsynaptique. a) Représentation schématique des entrées présynaptiques (terminaisons d'axones présynaptiques) sur les dendrites et le corps cellulaire d'un seul neurone postsynaptique. b) Vue en microscopie électronique des multiples terminaisons d'axones présynaptiques sur le corps cellulaire d'un seul neurone postsynaptique.



- 1 Un potentiel d'action gagne la terminaison du neurone présynaptique.
- 2 Du Ca^{2+} entre dans le bouton synaptique (terminaison présynaptique).
- 3 Le neurotransmetteur est libéré par exocytose dans la fente synaptique.
- 4 Le neurotransmetteur se lie aux sites récepteurs du neurone postsynaptique.
- 5 Des canaux ioniques spécifiques de la membrane sous-synaptique s'ouvrent.



(a)

(b)

● FIGURE 4-15

Structure et fonction de la synapse. a) Représentation schématisée de la structure d'une synapse typique. Les chiffres encadrés renvoient à la séquence d'événements qui ont lieu dans la synapse. b) Schéma agrandi de la libération par exocytose du neurotransmetteur par la terminaison de l'axone présynaptique et de sa liaison consecutive aux sites récepteurs spécifiques de la membrane sous-synaptique du neurone postsynaptique.

nom de **potentiel postsynaptique excitateur** ou **PPSE** (● figure 4-16a).

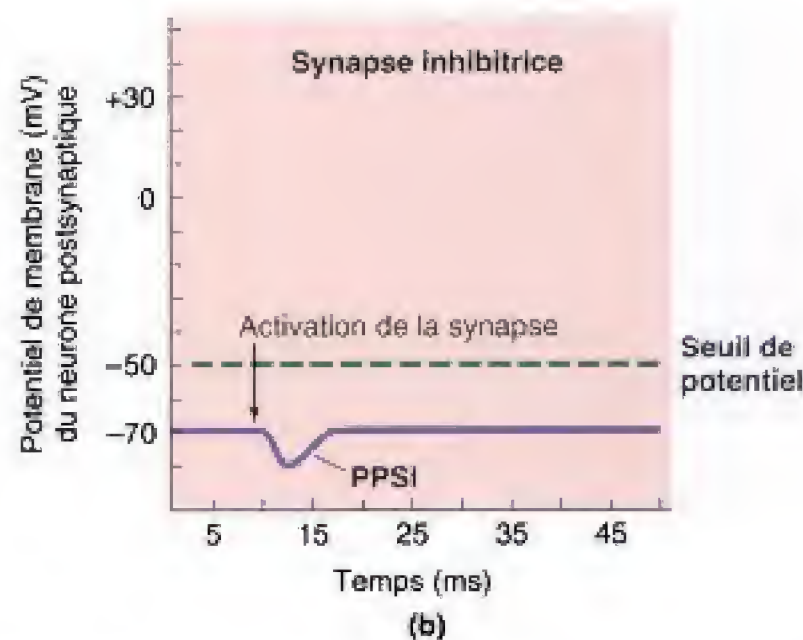
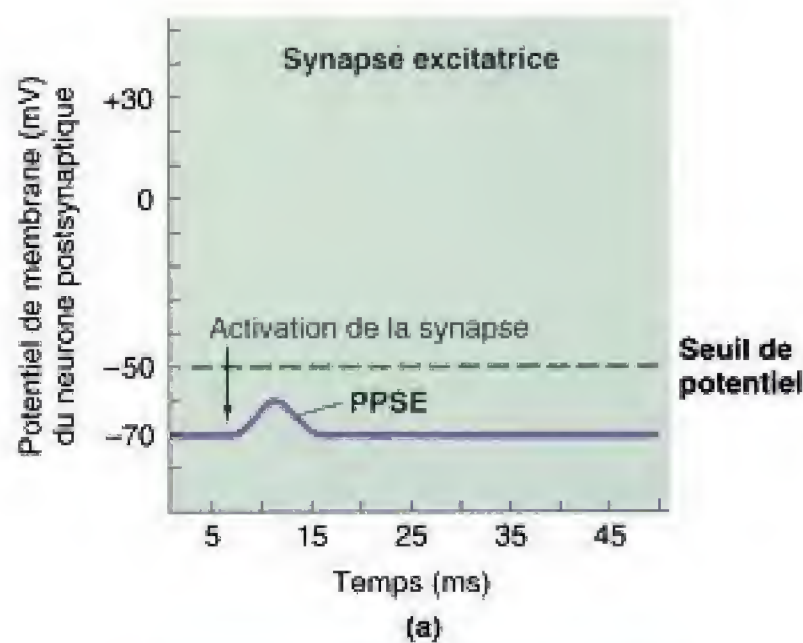
SYNAPSES INHIBITRICES

Dans une **synapse inhibitrice**, le neurone présynaptique libère un neurotransmetteur différent dont la liaison à son récepteur augmente la perméabilité de la membrane postsynaptique soit à K^+ soit à Cl^- . Dans les deux cas, le déplacement résultant d'ions cause une **légère hyperpolarisation** du neurone postsynaptique (c'est-à-dire que l'intérieur devient plus négatif). Dans le cas d'augmentation de perméabilité à K^+ , un nombre accru de charges positives quitte la cellule laissant un excès de charges négatives à l'intérieur ; dans celui de l'augmentation de la perméabilité à Cl^- , des charges négatives entrent dans la cellule sous la forme d'ions Cl^- parce que la concentration de cet ion est plus forte à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule. Cette légère hyper-

polarisation éloigne encore plus du seuil le potentiel de membrane (● figure 4-16b) ce qui réduit la probabilité qu'il atteigne le seuil et que se produise un potentiel d'action dans le neurone postsynaptique. On dit que la membrane est inhibée en pareil cas et la faible hyperpolarisation du neurone postsynaptique est appelée **potentiel postsynaptique inhibiteur** ou **PPSI**.

DÉLAI SYNAPTIQUE

La conversion du signal électrique (le potentiel d'action) du neurone présynaptique en un signal électrique du neurone postsynaptique (PPSE ou PPSI) grâce à un moyen chimique (liaison du neurotransmetteur au récepteur) prend du temps. Ce **délai synaptique** est habituellement de 0,5 à 1 milliseconde. Une voie nerveuse est souvent faite d'une chaîne de plusieurs neurones ; plus la voie est complexe, plus il y aura de délais synaptiques et plus long sera le **temps de réaction total** (le temps nécessaire pour que se produise la réponse à un événement donné).



● FIGURE 4-16

Potentiels postsynaptiques a) Synapse excitatrice. Le potentiel postsynaptique excitateur (PPSE), causé par l'activité présynaptique afférente, pousse le potentiel du neurone postsynaptique vers le seuil. b) Synapse inhibitrice. Le potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI), lui aussi causé par l'activité présynaptique afférente, éloigne du seuil le potentiel du neurone postsynaptique.

■ Une synapse est toujours excitatrice ou inhibitrice

On connaît ou soupçonne différentes substances chimiques capables de jouer le rôle de neurotransmetteur (▲ tableau 4-2). Alors même que le neurotransmetteur est différent selon les synapses, c'est toujours le même neurotransmetteur qui est en cause dans une synapse donnée. Dans une synapse donnée la liaison du neurotransmetteur aux récepteurs postsynaptiques correspondants entraîne toujours les mêmes modifications de la perméabilité de la membrane postsynaptique. Une synapse est toujours soit excitatrice soit inhibitrice. Jamais elle ne produit tantôt un PPSE, tantôt un PPSI selon les circonstances. À titre

▲ TABLEAU 4-2

Quelques neurotransmetteurs courants

Acétylcholine	Histamine
Dopamine	Glycine
Noradrénaline	Glutamate
Adrénaline	Aspartate
Sérotonine	Acide gamma-aminobutyrique (GABA)

d'exemple, le *glutamate* est un neurotransmetteur excitateur courant et l'*acide gamma-aminobutyrique (GABA)* est un neurotransmetteur inhibiteur courant dans le système nerveux central.

■ Le neurotransmetteur est rapidement éliminé de la fente synaptique

Tant que le neurotransmetteur reste lié à son récepteur, les modifications de la membrane responsables du PPSE ou du PPSI persistent. Il faut que le neurotransmetteur soit inactivé ou retiré une fois qu'il a causé la réponse appropriée du neurone postsynaptique pour que la membrane postsynaptique soit « remise à zéro » et soit à nouveau en mesure de recevoir de nouveaux messages en provenance de la même ou d'autres entrées présynaptiques. Après s'être lié à ses récepteurs postsynaptiques, le neurotransmetteur disparaît et la réponse cesse. Plusieurs mécanismes peuvent amener cette disparition : le neurotransmetteur peut diffuser hors de la fente synaptique, être inactivé par des enzymes spécifiques de la membrane postsynaptique ou repris par les terminaisons présynaptiques grâce à un transport actif. Le mécanisme dépend de la synapse particulière.

■ Le potentiel postsynaptique global dépend de la sommation de l'activité de toutes les synapses afférentes

Ce qui se passe dans une seule synapse aboutit soit à un PPSE soit à un PPSI dans le neurone postsynaptique. Si un seul PPSE ne suffit pas à amener le potentiel de celui-ci jusqu'au seuil et si un PPSI l'éloigne encore plus de celui-ci, comment se fait-il qu'un potentiel d'action du neurone postsynaptique puisse naître ? La réponse tient aux milliers d'entrées présynaptiques sur le corps cellulaire d'un même neurone. Certains des neurones présynaptiques peuvent apporter des informations sensorielles en provenance de l'environnement ; d'autres des informations sur l'équilibre homéostatique ; d'autres des signaux provenant de centres cérébraux et certains enfin d'autres types d'information. À chaque instant, un nombre quelconque de ces neurones présynaptiques (probablement des centaines) peut être actif et

influencer le neurone postsynaptique. Le **potentiel postsynaptique global (GPPS)** du neurone postsynaptique est la résultante de tous les PPSE et PPSI existant en même temps.

Le potentiel du neurone postsynaptique peut atteindre le seuil de deux façons : (1) **sommation temporelle** et (2) **sommation spatiale**. Ces types de sommation sont illustrés dans le cas hypothétique des interactions de trois entrées synaptiques, deux excitatrices (Ex1 et Ex2) et une inhibitrice (In1) sur un neurone postsynaptique (● figure 4-17). L'enregistrement reproduit dans cette figure est celui du potentiel de membrane du neurone postsynaptique. Bien entendu il convient de se souvenir au cours de la description de cette situation simplifiée qu'il y a en réalité des milliers de synapses qui exercent leur interaction de façon similaire sur un même corps cellulaire.

SOMMATION TEMPORELLE

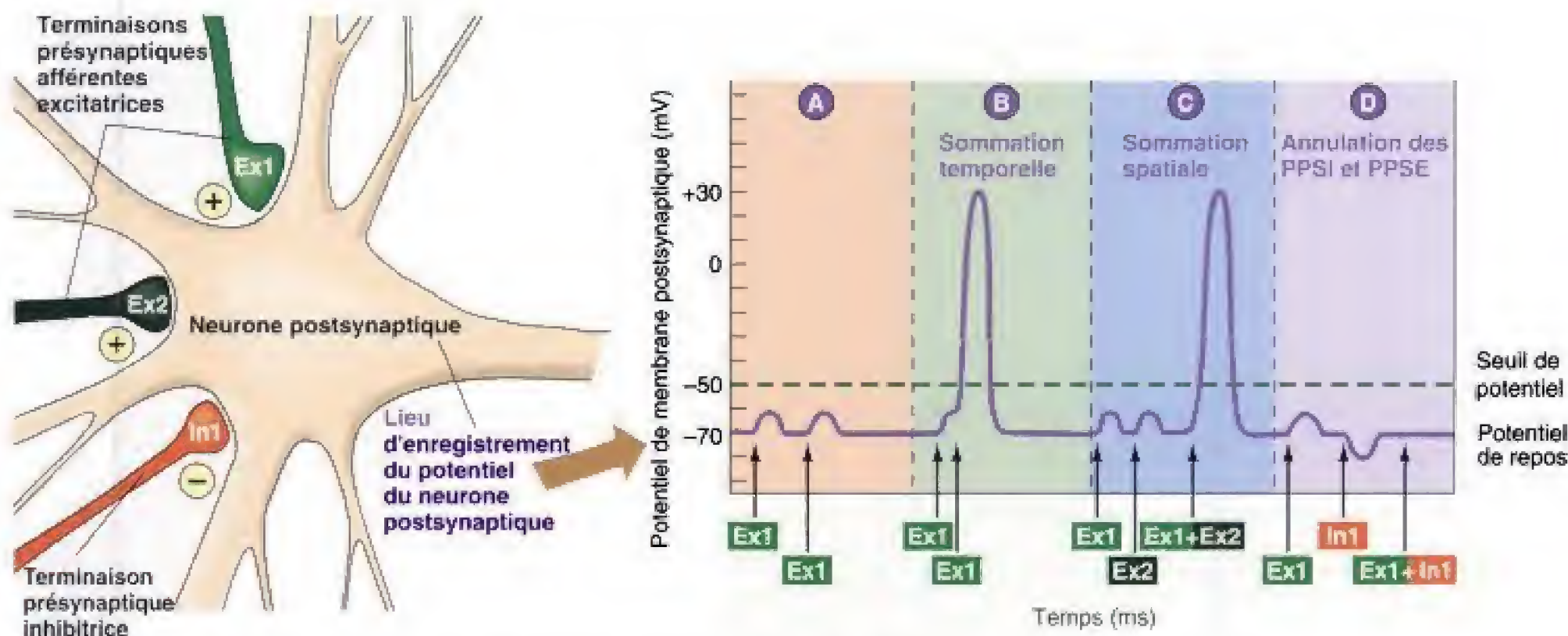
Soit l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison Ex1 cause de PPSE dans le neurone postsynaptique. Si un second potentiel d'action de Ex1 arrive par la suite, il y a un nouveau PPSE identique au précédent (panneau A, ● figure 4-17). Soit, maintenant, deux potentiels d'action rapprochés dans Ex1 (pan-

neau B). Le premier d'entre eux cause un PPSE dans le neurone postsynaptique. Le second potentiel d'action présynaptique cause un second PPSE alors que la membrane postsynaptique est encore partiellement dépolarisée (c'est-à-dire avant l'extinction du premier PPSE). Le second PPSE va s'ajouter au premier ce qui amène jusqu'au seuil le potentiel de membrane de sorte qu'un potentiel d'action est généré dans le neurone postsynaptique. L'absence de phase réfractaire des potentiels graduels rend possible cet effet additif. La sommation de plusieurs PPSE très proches dans le temps à cause de l'activation répétée d'un même neurone présynaptique est appelée **sommation temporelle**. En réalité la situation est beaucoup plus complexe que celle qui vient d'être décrite. La sommation de dizaines de PPSE peut être nécessaire pour amener au seuil le potentiel de membrane postsynaptique. Chaque potentiel d'action présynaptique déclenche la libération du contenu d'un certain nombre de vésicules synaptiques. La quantité de neurotransmetteur libéré et l'amplitude de la variation de potentiel du neurone postsynaptique sont donc en relation directe avec la fréquence des potentiels d'actions présynaptiques. Une des façons d'amener au seuil

● FIGURE 4-17

Le potentiel postsynaptique final est déterminé par la sommation de l'activité des terminaisons présynaptiques afférentes.

Soit deux terminaisons excitatrices (Ex1 et Ex2) afférentes et une terminaison inhibitrice (In1) sur le neurone postsynaptique hypothétique. Le potentiel enregistré est celui du neurone postsynaptique.



Panneau A Si la synapse excitatrice (Ex1) est stimulée une seconde fois après l'extinction du premier PPSE, il s'en produit un second identique au premier.

Panneau B Par contre si Ex1 est stimulé une seconde fois, avant l'extinction du premier PPSE, le second PPSE s'ajoute au précédent, ce qui peut amener jusqu'au seuil le potentiel postsynaptique ; il y a sommation temporelle.

Panneau C Le potentiel synaptique peut aussi atteindre le seuil par sommation spatiale des PPSE dus à la stimulation simultanée de deux (Ex1 et Ex2) ou plusieurs synapses excitatrices afférentes.

Panneau D L'activation simultanée d'une synapse excitatrice (Ex1) et d'une synapse inhibitrice (In1) ne modifie pas le potentiel postsynaptique car le PPSE et le PPSI s'annulent l'un l'autre.

la membrane du neurone postsynaptique est donc l'activation répétée d'une même synapse afférente.

SOMMATION SPATIALE

Que se passe-t-il dans le neurone postsynaptique si deux synapses excitatrices sont stimulées en même temps (panneau C). Un potentiel d'action, soit dans Ex1 soit dans Ex2, cause un PPSE dans le neurone postsynaptique ; mais pris isolément aucun des deux ne suffit à amener le potentiel postsynaptique jusqu'au seuil et à déclencher un potentiel d'action. L'arrivée simultanée d'un potentiel d'action dans Ex1 et dans Ex2 cause des PPSEs qui s'additionnent et amènent la membrane postsynaptique jusqu'au seuil d'où la naissance d'un potentiel d'action. Une telle sommation de PPSE produits simultanément par différentes synapses afférentes (c'est-à-dire en différents endroits) est la **sommation spatiale**. Une seconde façon de provoquer un potentiel d'action dans une cellule postsynaptique est donc l'activation simultanée de plusieurs synapses afférentes. Ici aussi des dizaines de PPSE simultanés sont nécessaires pour amener la membrane postsynaptique jusqu'au seuil.

De la même façon, il y a sommation spatiale et temporelle des PPSI. En cas de sommation de PPSI, le potentiel de membrane s'éloigne du seuil.

ANNULATION DE PPSE ET PPSI SIMULTANÉS

En cas d'activation simultanée d'une synapse inhibitrice et d'une excitatrice, le PPSE et le PPSI concomitants vont tendre à s'annuler ; l'importance de cette soustraction dépend de l'amplitude respective des potentiels postsynaptiques. Dans la plupart des cas, le potentiel de la membrane postsynaptique reste proche de sa valeur de repos (panneau D).

IMPORTANCE DE L'INTÉGRATION NEURONALE POSTSYNAPTIQUE

Le potentiel postsynaptique global résulte de la sommation de l'activité de tous les neurones présynaptiques ; c'est de lui que dépend la naissance ou non dans le neurone d'un potentiel d'action destiné à transmettre l'information aux cellules qu'il innerve. Les situations réelles simplifiées exposées ci-dessous illustrent l'intérêt de cette fonction intégratrice des neurones. Même si l'exemple est simplifié à l'extrême, il montre bien l'importance de la sommation.

Soit l'hypothèse simplificatrice que l'émission d'urines dépende d'un neurone postsynaptique innervant la vessie (en réalité le contrôle volontaire de l'émission d'urine dépend de l'intégration de l'activité de neurones postsynaptiques innervant le sphincter externe de l'urètre). Le remplissage de la vessie est à l'origine d'un réflexe qui, en bout de chaîne, cause des PPSEs dans le neurone postsynaptique qui commande la contraction de la vessie. Le remplissage partiel de la vessie n'entraîne pas suffisamment de PPSEs pour amener le potentiel de ce neurone jusqu'au seuil et il n'y a pas d'émission d'urine (panneau A, ● figure 4-17). Avec la progression du remplissage et de la distension de la vessie, un réflexe se déclenche qui est à l'origine de PPSEs du neurone postsynaptique responsable de la contraction de la vessie mais le remplissage partiel ne cause pas assez de PPSEs pour amener ce neurone au seuil de sorte qu'il n'y a pas d'émission d'urine (Ex1, panneau B, ● figure 4-17). Au fur et à

mesure que la vessie se remplit, la fréquence des potentiels augmente dans le neurone présynaptique chargé d'informer le neurone postsynaptique du degré de remplissage (panneau B, ● figure 4-17). Quand la fréquence est suffisamment grande, la sommation temporelle porte sur suffisamment de PPSEs pour que le seuil soit atteint ; il y a un potentiel d'action du neurone postsynaptique ce qui stimule la contraction de la vessie.

Que se passe-t-il si ce n'est pas le moment d'uriner ? Des influx présynaptiques provenant de centres de contrôle de la miction situés dans le système nerveux central causent des PPSIs dans le neurone postsynaptique (In1, panneau D, ● figure 4-17). Ces PPSIs « volontaires » annulent des PPSEs « réflexes » dus à l'étirement de la vessie. Le neurone postsynaptique reste au potentiel de repos et la vessie, quoique pleine, ne se contracte pas et ne se vide pas bien qu'elle soit pleine.

Que se passe-t-il si la vessie est partiellement remplie de sorte que l'activité présynaptique réflexe soit insuffisante pour amener la membrane postsynaptique jusqu'au seuil alors même que le sujet doit fournir un échantillon d'urine pour qu'il soit analysé en laboratoire ? Le sujet peut activer volontairement un neurone présynaptique excitateur (Ex2, panneau C, ● figure 4-17). Les PPSEs causés par ce neurone et les PPSEs dus à l'activation réflexe du neurone présynaptique Ex1 donnent lieu à une sommation spatiale de sorte que le seuil de potentiel est atteint dans le neurone postsynaptique. Il en résulte un potentiel d'action qui stimule la contraction de la vessie quoiqu'elle ne soit que partiellement remplie.

Cet exemple illustre l'importance de la fonction intégratrice des neurones. Chaque neurone « calcule » en quelque sorte la somme de toutes les entrées qu'il reçoit et « décide » s'il doit transmettre l'information correspondante selon que le seuil de déclenchement du potentiel d'action est atteint ou non (si le seuil est atteint et si un potentiel d'action doit être produit et propagé dans l'axone). De cette façon chaque neurone fonctionne comme un calculateur complexe, un véritable intégrateur. Les dendrites sont la première étape du traitement de l'information entrante. Ils reçoivent et recensent les signaux arrivant de tous les neurones présynaptiques. La sortie de chaque neurone est faite de potentiels d'action vers d'autres cellules (cellules musculaires, cellules glandulaires ou autres neurones) et est le résultat de la sommation de tous les PPSEs et les PPSIs causés par l'activité des innombrables neurones qui font synapse avec lui. Chaque neurone postsynaptique filtre l'information et ne la transmet pas si le seuil n'est pas atteint. Si chaque potentiel d'action de chacun des neurones présynaptiques se terminant sur un neurone postsynaptique devait entraîner l'activation de celui-ci, les voies nerveuses seraient saturées par du bruit. C'est seulement quand un signal excitateur présynaptique est renforcé par la sommation d'autres signaux concordants que l'information est transmise. De plus, l'interaction des potentiels postsynaptiques permet à des ensembles de signaux de s'annuler (PPSIs annulant des PPSEs). Ceci permet le tri et le contrôle précis des informations à transmettre.

■ Le potentiel d'action naît au segment initial de l'axone où le seuil est le plus bas

Le seuil de potentiel n'est pas le même dans tout le neurone postsynaptique. C'est au segment initial de l'axone, où la densité des

canaux Na^+ dépendant du potentiel est la plus forte, que le seuil est le plus bas ce qui rend cette région beaucoup plus sensible aux changements de potentiel que le reste du corps cellulaire et que les dendrites régions où le seuil est beaucoup plus haut qu'au segment initial. Du fait des courants locaux les changements du potentiel de membrane (PPSE et PPSI) se produisant n'importe où dans les dendrites ou le corps cellulaire, gagnent l'ensemble de ceux-ci, y compris le corps cellulaire et le segment initial de l'axone. Quand il y a sommation de PPSEs, c'est au segment initial où il est le plus bas, que le seuil est atteint en premier, tandis que les dendrites et le corps cellulaire sont encore très en-dessous de leur propre seuil qui est beaucoup plus haut. Le potentiel d'action naît donc au segment initial d'où il se propage au reste du neurone. (Dans les neurones afférents sensoriels, le potentiel d'action ne naît pas au segment initial de l'axone mais dans les terminaisons réceptrices périphériques du neurone (cf. p. 147).

■ Les neuropeptides agissent surtout comme des neuromodulateurs

On a découvert récemment que quelques neurones libèrent des neuropeptides en plus des neurotransmetteurs classiques. Les neuropeptides sont plus gros que ces derniers, sont co-sécrétés avec eux et sont pour la plupart des neuromodulateurs. Les neuromodulateurs sont des messagers chimiques qui ne causent pas la production de PPSE ou de PPSI mais modulent subtilement l'activité de la synapse, la déprimant ou la renforçant. Ils se lient à des récepteurs neuronaux en dehors de la synapse, c'est-à-dire en dehors de la membrane postsynaptique. Ils agissent au niveau présynaptique ou postsynaptique. Par exemple, un neuromodulateur peut influencer le niveau d'un enzyme participant à la synthèse d'un neurotransmetteur par un neurone présynaptique ou changer la sensibilité d'un neurone postsynaptique à un neurotransmetteur donné en modifiant de façon durable le nombre de récepteurs postsynaptiques de celui-ci. Les neuromodulateurs peuvent donc régler délicatement la réponse synaptique. Leur effet peut durer des jours ou même des mois. Tandis que les neurotransmetteurs sont impliqués dans la transmission rapide entre les neurones, les neuromodulateurs le sont dans des phénomènes autres, plus durables comme l'apprentissage ou la mémoire.

■ L'efficacité de la transmission synaptique peut être modifiée par des drogues et par des maladies



La grande majorité des drogues qui agissent sur le système nerveux le font en modifiant la transmission synaptique. Ces drogues peuvent bloquer un effet indésirable ou renforcer un effet désirable. Différents modes d'action des drogues sont possibles : (1) modification de la synthèse, du stockage ou de la libération d'un neurotransmetteur ; (2) modification de l'interaction entre un neurotransmetteur et son récepteur postsynaptique ; (3) modification de la recapture par les terminaisons présynaptiques d'un neurotransmetteur ou de sa dégradation ; (4) remplacement d'un neurotransmetteur déficient par un médiateur de substitution.

Par exemple, la cocaïne, une drogue consommée dans certains milieux sociaux, bloque la recapture de la *dopamine*, un neurotransmetteur, par les terminaisons présynaptiques en se liant de façon compétitive avec le transporteur protéique spécifique qui capte la dopamine dans la fente synaptique et la rapporte dans les terminaisons axonales. Quand la cocaïne occupe le transporteur, la dopamine reste plus longtemps que normalement dans la fente synaptique et son effet sur les récepteurs postsynaptiques perdure. Il en résulte l'activation durable des voies nerveuses ayant la dopamine comme neurotransmetteur dont celles qui interviennent dans le sentiment de plaisir. Schématiquement, en présence de cocaïne, la voie du plaisir est bloquée en situation « marche ».

La cocaïne est cause d'addiction car elle entraîne des modifications moléculaires durables dans les neurones intéressés dont la transmission synaptique normale n'a plus lieu sauf au prix de l'augmentation des doses de la drogue. Comme les neurones postsynaptiques sont stimulés à jet continu, ils s'habituent — s'adaptent — et « attendent » une forte stimulation ; ils sont devenus « accros » à la drogue. Le terme de tolérance fait référence à la *désensibilisation* à une drogue addictive telle que l'utilisateur a besoin de plus fortes doses de la drogue pour obtenir le même effet. Plus spécifiquement, l'utilisation prolongée de la cocaïne cause la diminution du nombre de récepteurs de la dopamine dans le cerveau. Conséquence de la désensibilisation, l'utilisateur doit augmenter régulièrement la dose de drogue pour obtenir la même sensation de plaisir. Quand les molécules de cocaïne sont éliminées par diffusion, le sentiment de plaisir disparaît car le niveau normal d'activité de la dopamine ne suffit pas à « satisfaire » le besoin excessif de stimulation des cellules postsynaptiques. En cas de manque, les accros à la cocaïne deviennent comme fous et très déprimés. Seule la cocaïne restaure la sensation de bien-être mais la réponse à la drogue est modifiée par son utilisation répétée ; au fil du temps son effet s'estompe, elle ne procure plus de plaisir et le consommateur souffre des *symptômes de manque*. La quantité de cocaïne nécessaire pour lutter contre le manque augmente progressivement. C'est l'addiction qui se traduit par une conduite compulsive de recherche et de consommation de la drogue à tout prix d'abord pour obtenir le plaisir puis pour éviter les symptômes déplaisants de manque même quand la drogue ne procure plus de plaisir. La cocaïne est consommée par des millions de personnes qui sont devenues esclaves de ses effets mentaux avec des conséquences sociales économiques et sociales désastreuses.

Tandis que l'abus de cocaïne cause l'activité excessive de la dopamine, la *maladie de Parkinson* est caractérisée par le manque de *dopamine* dans les noyaux de la base, une zone particulière du cerveau contrôlant les mouvements complexes. Le trouble moteur est caractérisé par la raideur musculaire et le tremblement involontaire au repos. Le traitement standard de la maladie de Parkinson consiste à administrer de la *lévodopa* (L-dopa) un précurseur de la dopamine. On ne peut pas donner la dopamine elle-même car elle ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique (cf. le chapitre suivant) alors que la L-dopa peut passer du sang au cerveau. Une fois dans le cerveau, la L-dopa est transformée en dopamine qui substitue au neurotransmetteur manquant. Ce traitement soulage chez beaucoup de malades les symptômes qui vont de pair avec le déficit en dopa-

mine. On en dira plus sur cette affection lors de l'étude des noyaux de la base.

La transmission synaptique est aussi vulnérable à des neurotoxines qui peuvent perturber le fonctionnement du système nerveux par leur effet pré- ou postsynaptique. Par exemple, la toxine tétanique empêche la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), par les terminaisons présynaptiques sur les neurones innervant les muscles squelettiques. Les stimuli excitateurs de ces neurones n'ont plus d'opposition et il en résulte des spasmes musculaires incontrôlés. Les spasmes des muscles de la mastication, qui sont précoces au cours de la maladie, portent le nom de *trismus*. L'atteinte plus tardive des muscles respiratoires est létale.

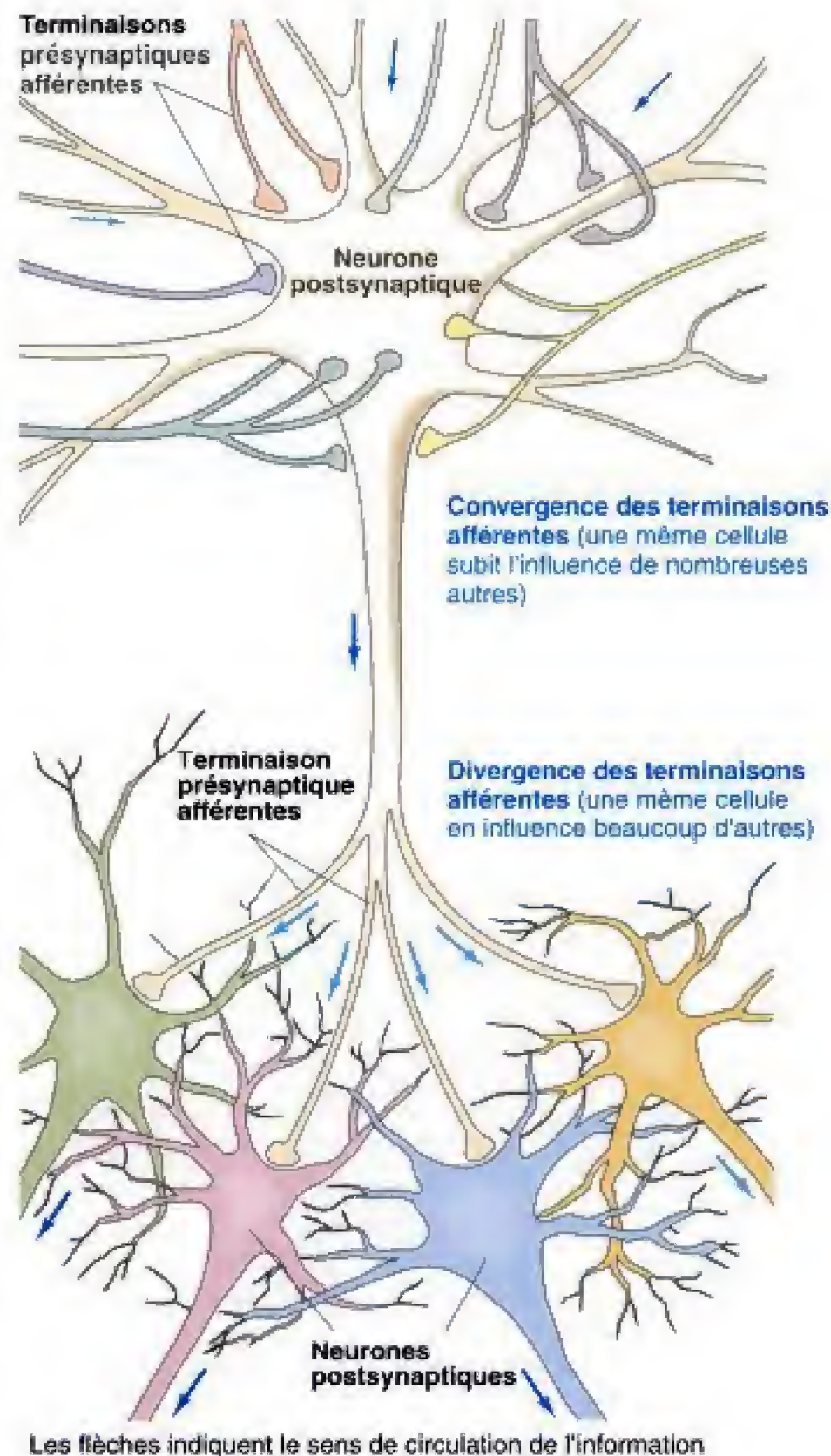
D'autres drogues et maladies qui affectent le système nerveux sont trop nombreuses pour être mentionnées. Les quelques exemples précédents illustrent la vulnérabilité de la transmission synaptique.

■ Les neurones forment des voies nerveuses complexes divergentes et convergentes

Il y a deux types de relations importantes entre les neurones : la convergence et la divergence. De nombreux neurones peuvent faire synapse sur un même neurone ; c'est ce que l'on appelle **convergence** (● figure 4-18). Par la convergence, une cellule subit l'influence de nombreuses autres. Cette même cellule peut, à son tour, en influencer beaucoup d'autres par **divergence**, c'est-à-dire par la ramification des terminaisons axonales telle qu'une même cellule forme des synapses avec beaucoup d'autres.

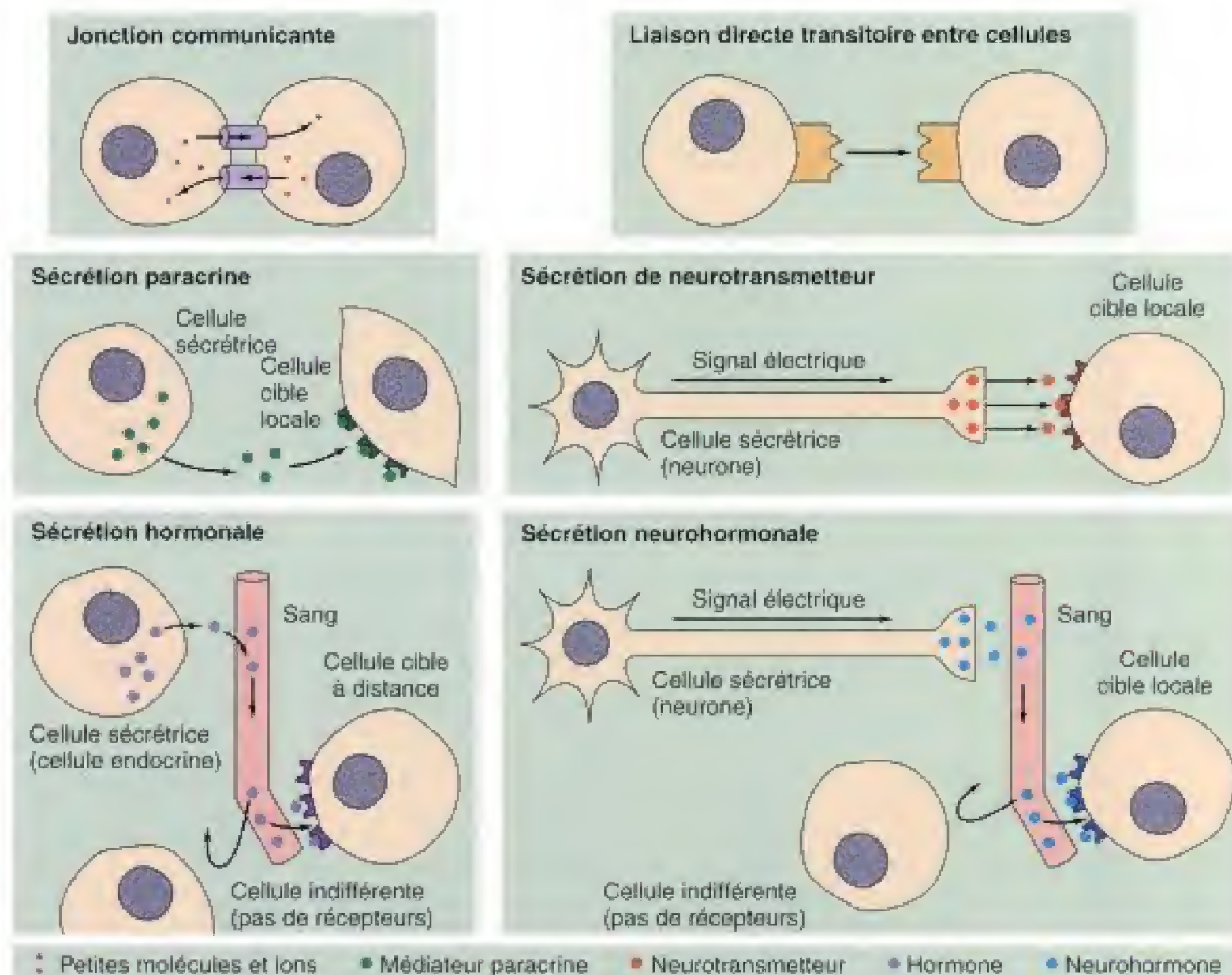
Il faut noter qu'un même neurone est postsynaptique vis-à-vis des neurones qui convergent sur lui, et présynaptique vis-à-vis de ceux avec lesquels ses terminaisons établissent des synapses. Les termes *présynaptique* et *postsynaptique* font donc référence uniquement à une synapse particulière. La plupart des neurones sont à la fois présynaptiques pour un ensemble de neurones et postsynaptiques pour un autre ensemble.

On estime qu'il y a environ 100 milliards de neurones et un quadrillion de synapses dans le seul cerveau. Quand on pense aux innombrables connexions possibles par divergence et convergence entre tous ces neurones on peut se faire quelque idée de la complexité du câblage dans le système nerveux. Même les plus perfectionnés des ordinateurs n'approchent pas une telle complexité. Le « langage » du système nerveux — c'est-à-dire la communication entre les neurones — consiste en potentiels graduels, potentiels d'action, neurotransmetteurs synaptiques et autres modes de communication chimique extra-synaptique. Toute activité dont le système nerveux est responsable — toute sensation, toute commande de contraction d'un muscle, toute pensée, toute émotion, toute mémoire, toute activité créatrice — dépend des modalités de la transmission de signaux électriques et chimiques dans le réseau câblé complexe des neurones.



COMMUNICATION ENTRE CELLULES ET TRANSDUCTION DES SIGNAUX

La coordination des diverses activités des cellules qui constituent l'organisme, qui est essentielle pour la survie et pour d'autres activités utiles, dépend de leur capacité à communiquer entre elles.



● FIGURE 4-19

Types de communication intercellulaire Les jonctions communicantes et le contact direct transitoire sont des moyens de communication directe entre cellules. Sécrétion paracrine, sécrétion de neurotransmetteur, sécrétion d'hormone et sécrétion de neurohormone, sont tous des messagers chimiques responsables de communication indirecte entre des cellules. Ces messagers chimiques diffèrent selon leur origine et la distance parcourue pour atteindre les cellules-cibles.

■ La communication entre les cellules est orchestrée surtout par des messagers chimiques extracellulaires

Il y a trois types de communication intercellulaire (● figure 4-19) :

1. La communication la plus intime se fait par les jonctions communicantes qui sont de petits tunnels unissant le cytoplasme de cellules adjacentes. De petites molécules et des ions passent par ces structures d'une cellule à l'autre sans entrer en contact avec le milieu extracellulaire (cf. p. 49).
2. La présence de molécules de surface spécialisées permet à certaines cellules d'établir un contact transitoire direct entre elles et avec certaines autres cellules. C'est par ce moyen que les phagocytes reconnaissent et détruisent seulement les cellules indésirables comme les cellules cancéreuses mais respectent les cellules saines.

3. Les messagers chimiques extracellulaires sont le moyen de communication entre les cellules le plus répandu ; ils sont de quatre types : *médiateurs paracrines*, *neurotransmetteurs*, *hormones* et *neurohormones*. Dans chaque cas, un messager chimique spécifique est synthétisé par des cellules spécialisées et a un rôle bien défini. Une fois libérés dans le LEC par suite d'une stimulation appropriée, ces messagers porteurs de signaux agissent sur des cellules particulières, leurs cellules-cibles, de façon immuable. Ces quatre types de messagers chimiques diffèrent par leur source et par la distance qui les sépare de l'endroit où ils agissent ainsi que par la façon dont ils gagnent celui-ci.

- Les médiateurs paracrines sont des messagers chimiques qui agissent localement sur des cellules proches dans l'environnement immédiat du lieu de leur sécrétion. Comme ils atteignent leur site d'action par simple diffusion ils n'agissent qu'à faible distance. Ils ne passent pas dans le sang en quantité notable car ils sont rapidement inactivés par des enzymes locaux. Un exemple

de médiateur paracrine est l'histamine qui est libérée par un certain type de cellules au cours de la réponse inflammatoire d'un tissu (cf. p. 331). Entre autres effets, l'histamine dilate (augmente le calibre) les vaisseaux sanguins voisins ce qui augmente le débit de sang dans le tissu. Ceci apporte un supplément de moyens de défense contenus dans le sang dans la zone affectée.

Il ne faut pas confondre les médiateurs paracrines avec des substances chimiques libérées de façon non spécifique au cours de l'activité cellulaire. Par exemple, l'augmentation locale de la concentration de CO_2 par les cellules de muscles au travail est l'un des facteurs qui favorisent la vasodilatation des vaisseaux sanguins irriguant le muscle. L'accroissement consécutif du débit sanguin permet de satisfaire les besoins métaboliques du muscle. Mais la production du CO_2 est le fait de toutes les cellules et n'est pas destinée spécifiquement à cette tâche particulière si bien que ni lui, ni d'autres substances libérées de façon non spécifique ne sont considérés comme des médiateurs paracrines.

Comme cela a été expliqué précédemment, les neurones communiquent directement avec les cellules qu'ils innervent (leurs cellules-cibles) grâce à la libération en réponse à un signal électrique (le potentiel d'action) de neurotransmetteurs qui sont des messagers chimiques à très court rayon d'action. Comme les médiateurs paracrines, les neurotransmetteurs libérés diffusent dans un tout petit espace extracellulaire pour atteindre la cellule-cible voisine, qui peut être un autre neurone, un muscle ou une glande.

- Les hormones sont des messagers chimiques à long rayon d'action sécrétés dans le sang par les glandes ou par des cellules endocrines en réponse à un signal approprié. Le sang transporte ces messagers dans tout l'organisme où ils exercent leurs effets sur leurs cellules-cibles situées à distance du lieu de leur sécrétion. Seules les cellules-cibles d'une hormone particulière ont des récepteurs de membrane capables de se lier à celle-ci. Les autres cellules ne sont pas influencées par les hormones véhiculées dans le sang qui les irrigue.

- Les neurohormones sont des hormones sécrétées dans le sang par des neurones sécréteurs. Comme d'autres neurones les neurones neurosécréteurs répondent à des signaux électriques et les conduisent. Au lieu d'innervier directement une cellule-cible, ils libèrent leur messenger chimique, une neurohormone, dans le sang, sous l'effet d'un stimulus approprié. La neurohormone est ensuite transportée par le sang jusqu'à des cellules-cibles éloignées. Ainsi, au même titre que les glandes endocrines, ces neurones neurosécréteurs produisent des messagers chimiques transportés par le sang alors que les neurones ordinaires produisent des neurotransmetteurs à petit rayon d'action dans un espace confiné. Par la suite le terme « hormone » englobera les messagers transportés dans le sang qu'il s'agisse d'hormones proprement dites ou de neurohormones.

Dans tous les cas, le messenger chimique extracellulaire est libéré par un type de cellule et agit sur une autre cellule-cible dont il entraîne la réponse. Envisageons maintenant comment ces messagers chimiques causent la réponse cellulaire.

■ Les messagers chimiques causent la réponse par la transduction du signal

Le terme de **transduction du signal** désigne le processus par lequel les signaux entrants (les instructions du messenger extra-

cellulaire) sont transmis en vue d'exécution à l'intérieur de la cellule-cible. (Un transducteur est un dispositif qui reçoit de l'énergie d'un système et la transmet sous une forme différente à un autre système. Par exemple un poste de radio reçoit les ondes hertziennes provenant de l'émetteur de radiodiffusion et les transmet en ondes sonores détectables par l'oreille). Les messagers extracellulaires solubles dans les lipides, comme les hormones dérivées du cholestérol, peuvent entrer dans la cellule en se dissolvant dans la bicouche lipidique de la membrane pour la franchir. De tels messagers se lient donc à des récepteurs à l'intérieur de la cellule-cible dont ils causent la réponse correspondante. À l'opposé, les messagers extracellulaires hydrosolubles ne pénètrent pas dans la cellule-cible car ils ne peuvent pas se dissoudre dans la membrane cellulaire puisqu'ils ne sont pas solubles dans les lipides. Les hormones protéiques apportées par le sang et les neurotransmetteurs libérés par les terminaisons nerveuses sont les principaux messagers extracellulaires hydrosolubles. C'est en se liant d'abord à des récepteurs spécifiques superficiels de la membrane qu'ils signalent à la cellule qu'elle doit exécuter la réponse voulue. La liaison du messenger au récepteur de la membrane déclenche une séquence d'événements intracellulaires dont dépend une activité particulière de la cellule telle qu'un transport membranaire, une sécrétion, un métabolisme ou une contraction.

Malgré le grand nombre de réponses possibles, il n'y a que deux grands mécanismes par lesquels la liaison du messenger extracellulaire (le premier médiateur) à son récepteur entraîne la réponse intracellulaire : (1) l'ouverture ou la fermeture de canaux et (2) l'activation du système du second messenger. À cause de leur universalité, ces deux types d'événements méritent d'être examinés de plus près.

■ Certains messagers chimiques extracellulaires ouvrent des canaux qui dépendent d'eux

Certains messagers extracellulaires causent la réponse intracellulaire voulue en modifiant les entrées ou les sorties d'ions grâce à l'ouverture ou à la fermeture de canaux dépendant du médiateur. Un exemple est celui de l'ouverture de tels canaux de la membrane postsynaptique à la suite de la liaison d'un neurotransmetteur. Le bref déplacement consécutif d'ions chargés à travers la membrane entraîne un signal électrique, PPSE ou PPSI dans cet exemple. De même, la stimulation des fibres musculaires responsable de leur contraction est produite par l'ouverture de canaux par suite de la liaison aux récepteurs postsynaptiques du neurotransmetteur libéré par le neurone innervant le muscle (chapitre 8). Le contrôle par les messagers extracellulaires de canaux dépendant d'un médiateur est un mécanisme fondamental en physiologie nerveuse et musculaire. Une fois la réponse achevée, le messenger est éliminé du récepteur et les canaux se ferment à nouveau. Les ions qui avaient traversé la membrane par les canaux ouverts, sont rapportés vers leur lieu d'origine par des transporteurs spécialisés.

■ De nombreux messagers chimiques extracellulaires activent la voie des seconds messagers

Beaucoup de messagers chimiques extracellulaires, qui ne peuvent pas entrer dans leurs cellules-cibles, entraînent la réponse

● FIGURE 4-20

Comparaison de la structure chimique de deux hormones stéroïdes :
testostérone et œstradiol

intracellulaire par un autre mécanisme que l'ouverture de canaux. En quelque sorte, le premier messenger « passe » l'ordre : sa liaison à son récepteur membranaire est le signal d'activation d'un second messenger intracellulaire. Celui-ci transmet l'ordre par une série d'intermédiaires biochimiques à des protéines intracellulaires particulières qui, en bout de chaîne, causent la réponse par exemple la modification d'une activité métabolique ou sécrétrice. Les voies intracellulaires activées par le second messenger à la suite de la liaison du premier messenger à son récepteur sont remarquablement semblables malgré la variété des réponses finales. Celle-ci dépend de la spécialisation de la cellule et non pas du mécanisme utilisé.

Le système du second messenger est très répandu dans l'organisme ; c'est notamment le mécanisme essentiel grâce auquel la plupart des hormones hydrosolubles exercent leurs effets. Nous allons maintenant examiner plus en détail ce système.

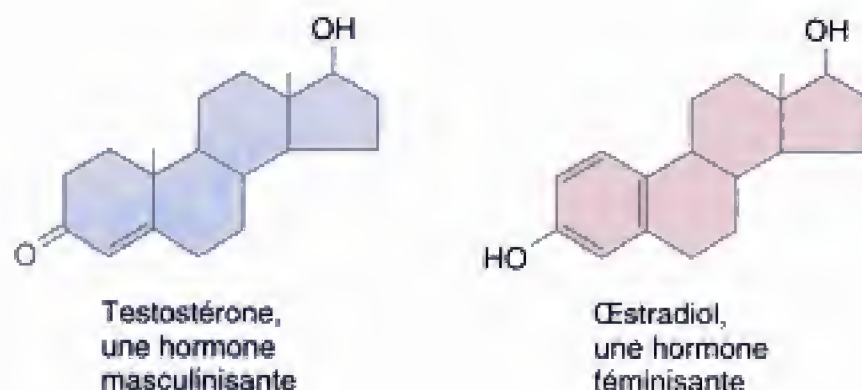
PRINCIPES DE LA COMMUNICATION HORMONALE

L'endocrinologie est l'étude des effets homéostatiques et autres dus aux hormones sécrétées dans le sang par les glandes endocrines. Les systèmes nerveux et endocrine sont les deux grands systèmes régulateurs de l'organisme. Dans la première partie de ce chapitre, nous avons étudié les moyens cellulaires et moléculaires qui sont la base du fonctionnement du système nerveux, les signaux électriques dans les neurones et la transmission chimique entre eux. Nous allons maintenant nous intéresser aux phénomènes moléculaires et cellulaires intervenant dans l'action des hormones et nous envisagerons les ressemblances et les différences du mode de communication des hormones et des neurones avec les autres cellules dans l'accomplissement de leurs actions régulatrices. Nous terminerons par l'exposé des différences entre l'activité régulatrice des systèmes nerveux et endocrine.

■ Les hormones sont soit hydrophiles soit lipophiles

Il y a des différences de structure chimique entre les hormones mais elles appartiennent à deux grandes catégories en fonction de leur solubilité : elles sont hydrophiles ou lipophiles. Dans chacune de ces catégories elles sont classées en fonction de leur structure biochimique et/ou de leur origine.

1. Les hormones hydrophiles (« aimant l'eau ») sont très solubles dans l'eau et très peu dans les lipides. La plupart des hormones hydrophiles sont des peptides ou des protéines constitués par des chaînes spécifiques d'acides aminés de longueur variable, plus courtes pour les peptides que pour les protéines. Par commodité nous les grouperons toutes sous le nom de peptides ; un exemple est l'insuline du pancréas. Les catécholamines,



qui sont des dérivés de l'acide aminé tyrosine et sont sécrétées par la médullosurrénale, sont l'autre catégorie d'hormones hydrophiles. Les glandes surrénales comportent la médullosurrénale interne entourée par la corticosurrénale externe. (La structure et le siège des glandes endocrines sont exposés plus loin dans ce chapitre). L'adrénaline est la principale des catécholamines.

2. Les hormones lipophiles (« aimant les graisses ») sont très solubles dans les lipides et très peu dans l'eau. Elles comportent les hormones thyroïdes et les hormones stéroïdes. Celles-ci sont des lipides neutres dérivés du cholestérol. Les hormones sécrétées par la corticosurrénale, le cortisol par exemple, et les hormones sexuelles (testostérone masculine et œstrogène féminine) sont des stéroïdes.

À l'intérieur de chacune des catégories d'hormones des différences parfois minimes de la structure chimique sont souvent responsables de profondes différences des effets biologiques. Par exemple, il n'y a pas une grande différence chimique entre la testostérone, hormone sexuelle mâle responsable du développement des caractéristiques masculines, et l'œstradiol, un œstrogène, qui est féminisant (● figure 4-20).

La solubilité des hormones détermine la façon dont : (1) elles sont préparées dans la glande endocrine ; (2) elles sont transportées dans le sang et (3) elles exercent leurs effets sur la cellule-cible. Nous allons d'abord examiner la façon dont les hormones sont préparées sur leur lieu de synthèse, les glandes endocrines, puis nous envisagerons leur mode de transport et le mécanisme de leur action.

■ Les modalités de synthèse, de stockage et de sécrétion des hormones diffèrent selon leurs propriétés chimiques

Les différences de synthèse, stockage et sécrétion des hormones en fonction de leur catégorie chimique sont décrites ci-dessous.

PRODUCTION DES HORMONES PEPTIDIQUES HYDROPHILES

Les hormones peptidiques sont synthétisées comme toute autre protéine destinée à l'exportation (cf. ● figure 2-3, p. 23). Du moment de leur synthèse à celui de leur sécrétion, les hormones peptidiques sont toujours contenues dans un compartiment

entouré d'une membrane. En bref, les étapes de la synthèse sont les suivantes :

1. De grosses protéines précurseurs, ou **préprohormones**, sont synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granuleux (RE). Elles migrent ensuite vers le complexe de Golgi dans des vésicules entourées d'une membrane qui se détachent du RE lisse.
2. Dans leur passage dans le RE et le complexe de Golgi, les grosses préprohormones sont scindées en hormone définitive.
3. Dans le complexe de Golgi, les hormones achevées sont empaquetées dans des vésicules qui se détachent par bourgeonnement et sont stockées dans le cytoplasme jusqu'à ce qu'un signal adéquat déclenche leur sécrétion.
4. En cas de stimulation appropriée, les vésicules sécrétoires fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu

vers l'extérieur par exocytose (cf. p. 24). Une telle sécrétion est discontinue ; elle a seulement lieu en cas de stimulation adéquate. L'hormone sécrétée passe dans le sang qui la transporte.

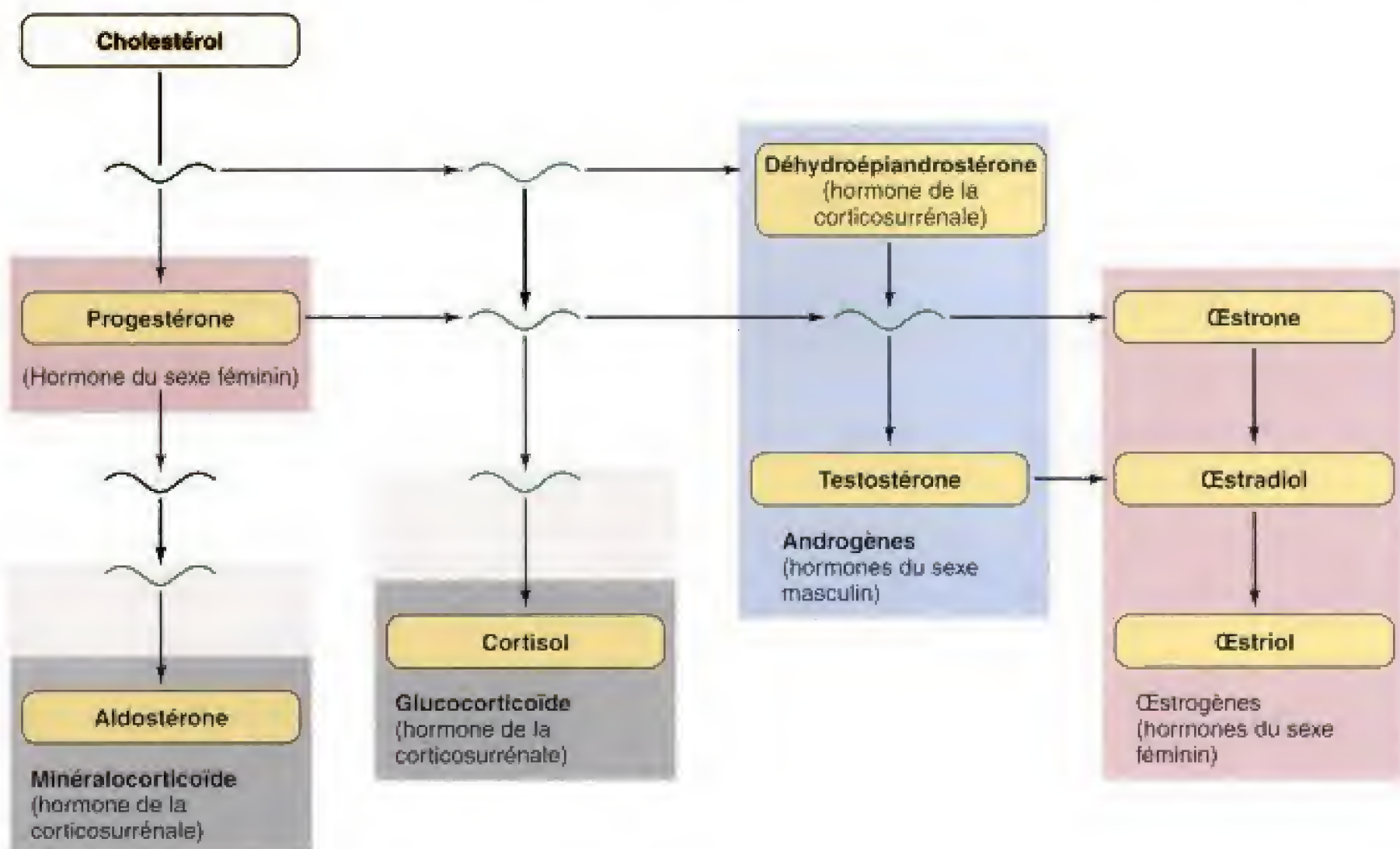
PRODUCTION DES HORMONES LIPOPHILES

Les étapes de synthèse et de sécrétion des hormones sont semblables dans toutes les glandes productrices de stéroïdes :

1. Le cholestérol est le précurseur commun de toutes les hormones stéroïdes.
2. La synthèse des différents stéroïdes passe par une série d'étapes enzymatiques qui modifient la molécule de cholestérol, par exemple en jouant sur le type et la position des chaînes latérales attachées à celle-ci (● figure 4-21). La conversion du cholestérol en une hormone particulière nécessite l'intervention d'une série d'enzymes qui est propre à chaque glande. De ce fait

● FIGURE 4-21

Voies de synthèse des principales hormones stéroïdes Toutes les hormones stéroïdes sont produites par des réactions enzymatiques en série qui modifient la molécule de cholestérol notamment en changeant les chaînes latérales. Chaque glande produit seulement les hormones stéroïdes correspondant à l'équipement enzymatique dont elle dispose pour modifier le cholestérol. Par exemple, il y a dans les testicules les enzymes nécessaires à la conversion du cholestérol en testostérone (hormone du sexe masculin) tandis que les ovaires ont ceux nécessaires à la production de la progestérone et d'oestrogènes (hormones du sexe féminin)



~~~~~ = Intermédiaires sans activité biologique chez les humains



chaque glande produit seulement la ou les hormones stéroïdes correspondant à l'ensemble des enzymes dont elle dispose. Par exemple, un enzyme indispensable pour la synthèse du cortisol ne se trouve que dans la corticosurrénale de sorte qu'aucune autre glande ne peut en produire.

3. À la différence des hormones peptidiques, les stéroïdes ne sont pas stockés. Dès qu'ils sont produits ils diffusent à travers la membrane de la cellule productrice et passent dans le sang. Seul le cholestérol précurseur de l'hormone est stocké. Par conséquent le débit de sécrétion des hormones stéroïdes est totalement asservi à leur synthèse. Il n'en est pas de même pour les hormones peptidiques dont la sécrétion dépend surtout du contrôle exercé sur leur libération à partir des stocks préexistants.

Les catécholamines de la médullosurrénale et l'hormone thyroïde ont des modes de synthèse et de sécrétion particuliers qui seront décrits au cours de l'étude qui leur est consacrée dans le chapitre consacré au système endocrine, chapitre 17.

### ■ Les hormones hydrosolubles sont transportées en solution dans le plasma tandis que les hormones liposolubles le sont par des protéines plasmatiques

Toutes les hormones sont transportées dans le sang mais elles le sont de façon différente.

- Les hormones peptidiques hydrosolubles sont simplement transportées en solution dans le plasma.
- Les hormones stéroïdes et thyroïdes lipophiles sont peu solubles dans l'eau et ne peuvent pratiquement pas se dissoudre dans le plasma. Aussi la plupart d'entre elles circulent dans le sang vers leurs cellules-cibles liées de façon réversible à des protéines plasmatiques. Certaines sont liées à des protéines-transporteurs spécifiques d'un type d'hormone alors que d'autres protéines plasmatiques, comme l'albumine, sont capables de transporter de façon non spécifique des hormones qui font du « stop ».

Seule la faible fraction de l'hormone libre dissoute est biologiquement active (c'est-à-dire qu'elle peut franchir la paroi des capillaires et se lier aux récepteurs de la cellule-cible). La forme liée des hormones stéroïdes et thyroïde constitue un réservoir d'hormones lipophiles qui peut être mis à contribution pour fournir de l'hormone libre. C'est par le contrôle et l'ajustement de la petite fraction libre d'une hormone lipophile particulière plutôt que par celui de sa concentration totale qu'est maintenue une fonction endocrine satisfaisante.



Des propriétés chimiques d'une hormone dépendent non seulement son mode de transport dans le sang mais aussi la façon dont il est possible d'en faire passer artificiellement dans le sang dans un but thérapeutique. Comme il n'y a pas dans le tube digestif d'enzymes capables de digérer les hormones stéroïdes et thyroïdes, celles-ci peuvent être administrées par voie orale et sont absorbées ; c'est le cas des stéroïdes sexuels contenus dans les pilules contraceptives. Les hormones d'autre nature ne peuvent pas être données par voie orale car elles seraient dégradées et inactivées par des enzymes digestifs. Il faut donc les injecter ; c'est notamment le cas de l'insuline injectée quotidiennement pour traiter le diabète sucré (certaines hormones peptidiques sont

absorbées par la muqueuse nasale et peuvent donc être administrées par voie nasale, par exemple l'hormone antidiurétique, NdT).

Nous allons maintenant étudier les modes d'action différents des hormones hydrophiles et lipophiles sur leurs cellules-cibles.

### ■ L'effet des hormones est, en règle générale, dû à la modification de l'activité de protéines intracellulaires

Pour exercer leurs effets, les hormones doivent se lier à des récepteurs spécifiques des cellules-cibles. L'effet d'une hormone particulière sur une cellule-cible est une réponse caractéristique qui est différente selon l'hormone et la cellule-cible et selon celle-ci pour une même hormone. Le siège des récepteurs dans la cellule-cible et la façon dont la liaison de l'hormone au récepteur entraîne la réponse dépendent en grande partie de la solubilité des hormones.

#### SIÈGE DES RÉCEPTEURS DES HORMONES HYDROPHILES ET LIPOPHILES

On peut grouper les hormones en deux catégories selon le siège de leur récepteur :

1. Les peptides et les catécholamines hydrosolubles et peu solubles dans les lipides, ne peuvent pas traverser la membrane lipidique des cellules-cibles. Ils se lient à des récepteurs à la *face externe de la membrane cellulaire*.
2. Les stéroïdes et l'hormone thyroïde lipophiles peuvent franchir aisément la membrane cellulaire pour se lier à des récepteurs spécifiques situés à l'intérieur des cellules-cibles.

#### GÉNÉRALITÉS SUR LE MODE D'ACTION DES HORMONES HYDROPHILES ET LIPOPHILES

Quelques variées que soient leurs effets biologiques, toutes les hormones agissent, en fin de compte, en modifiant l'activité de protéines cellulaires ; et ceci par trois moyens principaux :

1. Quelques hormones hydrophiles, une fois liées au récepteur membranaire superficiel entraînent des modifications de la perméabilité membranaire (par ouverture ou fermeture de certains canaux ioniques) dues à des *changements de conformation de canaux protéiques membranaires adjacents et préexistants*.
2. La plupart des hormones hydrosolubles agissent en activant des *systèmes de seconds messagers* dans les cellules-cibles. Le second messenger *modifie l'activité de protéines intracellulaires pré-existantes, souvent des enzymes, ce qui est responsable de l'effet de l'hormone*.
3. Toutes les hormones lipophiles agissent en *activant des gènes spécifiques dans les cellules-cibles ce qui entraîne la synthèse de nouvelles protéines* qui sont, à leur tour, responsables de l'effet et qui sont des enzymes ou des protéines de structure.

Examinons maintenant plus en détail les deux principaux modes d'action des hormones (activation du système du second messenger et activation de gènes).



## ■ Les hormones hydrophiles modifient des protéines préexistantes par l'intermédiaire du système du second messenger

La plupart des hormones hydrophiles (peptides et catécholamines) se lient à des récepteurs de surface de la membrane des cellules-cibles où elles produisent leurs effets par l'intermédiaire d'un second messenger qui modifie l'activité de protéines préexistantes. Il y a deux grandes voies de seconds messagers : celle du monophosphate d'adénosine cyclique (cAMP) et celle du  $\text{Ca}^{2+}$ . C'est celle du cAMP que nous allons étudier maintenant.

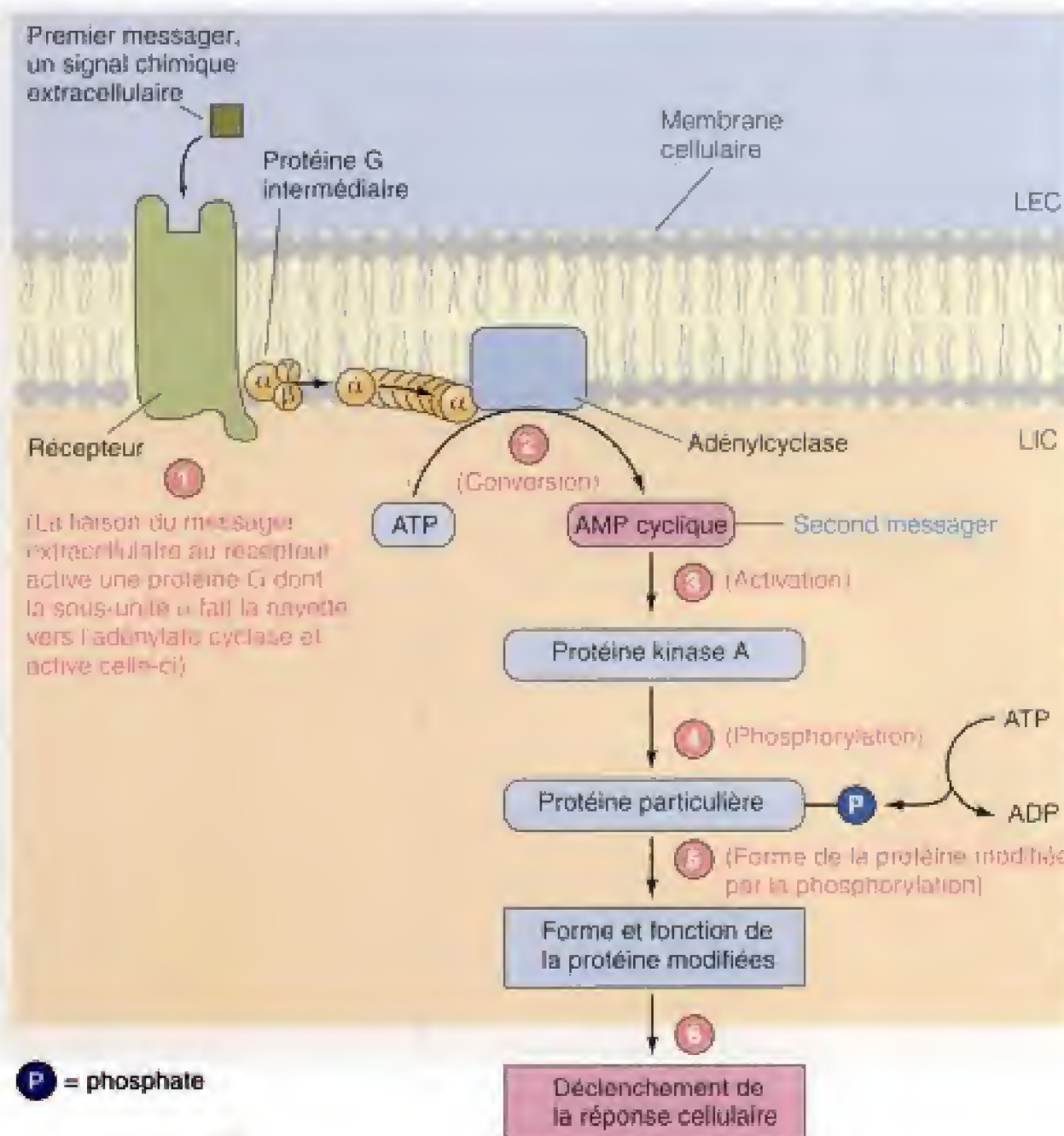
### VOIE DE L'AMP CYCLIQUE COMME SECOND MESSAGER

Dans cette description, les étapes numérotées correspondent à celles de ● la figure 4-22.

1. La liaison du messenger extracellulaire (le premier messenger) à son récepteur membranaire active un enzyme solidaire de la face interne de la membrane, l'adénylcyclase (étape 1). Une protéine G solidaire de la membrane sert d'intermédiaire entre le récepteur et l'adénylcyclase. Les protéines G sont situées à la face interne de la membrane et sont constituées par l'assemblage de sous-unités alpha ( $\alpha$ ), bêta ( $\beta$ ) et gamma ( $\gamma$ ). De nombreuses protéines G différant par la sous-unité ( $\alpha$ ) ont été identifiées. Les

#### ● FIGURE 4-22

Mécanisme d'action des hormones hydrophiles par activation du système du second messenger de l'AMP cyclique.



- 1 La liaison d'un messenger extracellulaire, le premier messenger, aux récepteurs à la surface de la membrane active par l'intermédiaire d'une protéine G l'enzyme membranaire adénylate cyclase.
- 2 L'adénylcyclase convertit l'ATP intracellulaire en AMP cyclique.
- 3 L'AMP cyclique agit en second messenger intracellulaire et déclenche la réponse cellulaire voulue en activant la protéine kinase A.
- 4 La protéine kinase A, à son tour, cause la phosphorylation d'une protéine intracellulaire particulière.
- 5 La phosphorylation cause le changement de forme et de fonction de la protéine.
- 6 La protéine modifiée entraîne la réponse cellulaire dictée par le messenger extracellulaire.



diverses protéines G sont activées par la liaison d'un premier messenger particulier aux récepteurs de surface. Quand un premier messenger se lie à son récepteur, celui-ci se fixe à la protéine G correspondante ce qui active la sous-unité  $\alpha$ . Une fois activée, celle-ci se détache de la protéine G et migre à la face interne de la membrane jusqu'à ce qu'elle atteigne la protéine effectrice qui est soit un canal soit un enzyme membranaire. La sous-unité  $\alpha$  se lie à la protéine effectrice dont elle modifie l'activité. On a identifié plus de 300 récepteurs différents qui font passer l'information à une protéine effectrice par l'intermédiaire de protéines G.

2. L'adénylcyclase activée convertit l'ATP intracellulaire en cAMP en en détachant deux des phosphates (étape ②). (c'est le même ATP que celui qui est la monnaie d'énergie commune dans l'organisme).

3. Le cAMP agissant comme second messenger déclenche une série programmée d'événements biochimiques dans la cellule pour y entraîner la réponse commandée par le premier messenger. En premier lieu, il active un enzyme spécifique intracellulaire, la protéine kinase A (étape ③).

4. À son tour, la protéine kinase A phosphoryle (attache un phosphate) à une protéine intracellulaire préexistante (étape ④) par exemple un enzyme important dans une voie métabolique particulière.

5. La phosphorylation modifie la forme et la fonction de la protéine, l'activant ou l'inhibant (étape ⑤).

6. La protéine modifiée cause un changement fonctionnel dans la cellule (étape ⑥). En fin de compte, ce changement est la réponse physiologique de la cellule au premier messenger. Par exemple, l'activité d'un enzyme particulier qui a un rôle crucial dans une voie métabolique peut être augmentée ou diminuée.

Une fois que la réponse a eu lieu et que le premier messenger a été éliminé, la sous-unité  $\alpha$  rejoint les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  pour reconstituer la protéine G inactive. Le cAMP et les autres participants chimiques sont inactivés de sorte que le message est « effacé » dans la cellule. Sans cela la réponse continuerait indéfiniment jusqu'à ce que la cellule ait épuisé les matériaux nécessaires.

Dans cette voie de transduction, les étapes auxquelles participent le premier messenger extracellulaire, la protéine G et la protéine effectrice ont lieu dans la membrane cellulaire et aboutissent à l'activation du second messenger. Le premier messenger ne peut pas entrer dans la cellule et transmettre son message « de la main à la main » aux protéines responsables de la réponse finale. Au lieu de cela, il déclenche des événements dans la membrane pour activer le second messenger qui, à son tour, entraîne dans la cellule la suite de réactions biochimiques qui aboutissent à la réponse cellulaire.

La nature des protéines préexistantes prêtes à être phosphorylées et modifiées par la protéine kinase A diffère selon les cellules-cibles. C'est pour cela qu'un même second messenger, le cAMP, peut entraîner des réponses très différentes selon les cellules en fonction des protéines modifiées. Le cAMP peut donc être comparé à un « interrupteur » qui « allume » ou « éteint » différents événements dans la cellule selon le type de protéine modifiée dans celle-ci. Ceci est analogue à l'allumage d'une lampe ou à la mise en route d'un conditionneur d'air dans une pièce selon le circuit auquel appartient l'interrupteur actionné. Dans l'organisme, le type de réponse au premier messenger est dû aux différences génétiquement programmées de l'équipement en protéines de la cel-

lule. Par exemple, le cAMP cause des modifications de la fréquence cardiaque, la production d'hormones sexuelles féminines dans les ovaires, le clivage du glycogène dans le foie, le réglage de la conservation d'eau par les reins pendant la formation de l'urine, la création de traces mnésiques dans le cerveau et la perception d'une saveur sucrée par les bourgeons du goût (cf. l'encadré 1). En plus de l'essentiel pour la description d'une voie de transduction surprenante, celle de la cellule suicide).

Beaucoup d'hormones hydrosolubles utilisent le cAMP comme second messenger. Certaines utilisent le  $\text{Ca}^{2+}$  ; pour d'autres le second messenger n'est pas connu.

Il faut se convaincre que l'activation d'un second messenger est un mécanisme universel employé par un grand nombre de messagers extracellulaires en plus des hormones hydrophiles. Parmi les messagers extracellulaires qui ont pour second médiateur le cAMP il y a des neuromodulateurs et des molécules qui donnent naissance à une variété de sensations gustatives ou olfactives.

## AMPLIFICATION PAR LA VOIE D'UN SECOND MESSAGER

Plusieurs points concernant l'activation d'un récepteur et ce qui s'ensuit méritent d'être discutés. On pourrait se demander pourquoi tant de cellules utilisent un système aussi complexe comportant plusieurs étapes pour remplir leur fonction. En fait les multiples étapes de la voie du second messenger sont avantageuses car leur cascade amplifie fortement le signal initial (effet multiplicateur). L'amplification signifie que le signal de sortie est beaucoup plus grand que le signal d'entrée. La liaison d'une molécule de messenger chimique extracellulaire active un grand nombre de molécules d'adénylcyclase (fixons arbitrairement ce nombre à 10) dont chacune active beaucoup (disons 100) de molécules de cAMP. Chaque molécule de cAMP agit alors sur une seule molécule de protéine kinase A qui à son tour phosphoryle et par conséquent modifie beaucoup de molécules de la protéine spécifique (disons encore une fois 100) par exemple un enzyme. Chaque enzyme est à son tour responsable de la production d'une grande quantité du produit de sécrétion particulier. Le résultat final de cette cascade d'événements, dont chaque étape active la suivante, est une amplification considérable du signal initial. Dans notre exemple hypothétique, une molécule de messenger chimique est responsable de la production de millions de molécules du produit de sécrétion. C'est ainsi que de minimes concentrations d'hormones ou d'autres messagers sont capables de déclencher des réponses cellulaires importantes.

## MODIFICATIONS DE LA VOIE DU SECOND MESSAGER

Les récepteurs de membrane, qui sont l'intermédiaire entre le premier messenger extracellulaire et le second messenger intracellulaire contrôlant l'activité cellulaire, sont eux-mêmes dans de nombreux cas l'objet de régulation ; leur nombre et leur affinité (tendance à la liaison entre le récepteur et le messenger) peuvent être modifiés selon les circonstances.

De nombreuses maladies sont causées par le dysfonctionnement de récepteurs ou des voies de transduction. Par exemple dans le nanisme de Laron, la taille est anormalement petite malgré la production normale de l'hormone de croissance parce que les tissus ne répondent





Dans la grande majorité des cas, la transduction d'un signal déclenchée par la liaison d'un messageur chimique extracellulaire à un récepteur superficiel de la membrane cellulaire a pour effet de promouvoir le bon fonctionnement, la croissance, la survie ou la reproduction de la cellule. Par contre, toute cellule a une voie intrinsèque dont la mise en action entraîne son suicide en raison de l'activation d'enzymes découpant les protéines ce qui scinde la cellule en petits fragments « jetables ». Cette mort cellulaire programmée porte le nom d'apoptose (du grec *apo*, loin de et *ptôsis*, chute par analogie entre la chute des feuilles en automne et l'élimination des cellules devenues inutiles). L'apoptose fait partie de la vie : les cellules qui sont devenues inutiles ou superflues sont incitées à se détruire pour le plus grand bien de la santé.

## Rôles de l'apoptose

Voici des exemples des rôles vitaux de cette autodestruction :

- L'auto-élimination de cellules sélectionnées appartient au développement normal. Certaines cellules indésirables produites au cours du développement sont programmées pour se détruire au fur et à mesure de l'achèvement de l'organisme. Durant le développement féminin, l'apoptose élimine les canaux embryonnaires capables de devenir un tractus génital masculin. De même, l'apoptose individualise les doigts en éliminant la palmure qui les réunit.

- L'apoptose est importante pour le renouvellement tissulaire de l'organisme adulte. Le fonctionnement optimal de la plupart des tissus dépend de l'équilibre entre la production contrôlée de nouvelles cellules et l'auto-destruction harmonieuse de cellules. Cet équilibre stabilise le nombre voulu de cellules dans un tissu donné tout en assurant l'approvisionnement en cellules fraîches au pic de leur performance.
- La mort programmée de cellules a un rôle important dans le système immunitaire. L'apoptose est un mode d'élimination de cellules infectées par un virus néfaste. De plus, les globules blancs du sang, qui luttent contre l'infection et ont achevé leur rôle ne sont plus nécessaires se suicident.
- Les cellules indésirables qui mettent en péril l'homéostasie sont éliminées par apoptose. Sont incluses dans cette catégorie les cellules âgées, celles qui ont subi des dommages irréparables causés par des radiations ou d'autres agressions et celles qui sont devenues déviantes. Beaucoup de cellules mutantes sont éliminées de cette façon avant d'être devenues cancéreuses.

## Comparaison de l'apoptose et de la nécrose

L'apoptose n'est pas la seule façon de mourir d'une cellule mais c'est la plus ordonnée. L'apoptose est un mode contrôlé, délibéré, ordonné de suppression des cellules qui ne sont plus nécessaires ou qui sont une menace pour l'organisme.

L'autre mode de mort cellulaire, la **nécrose** (du grec *nekrôsis*, mortel) est le meurtre incontrôlé, accidentel, désordonné de cellules utiles qui ont été gravement lésées par un agent extérieur à elles, comme une blessure, le manque d'O<sub>2</sub> ou une maladie. Par exemple, des cellules du muscle cardiaque privé d'O<sub>2</sub> par suite de l'occlusion de leurs vaisseaux nourriciers au cours d'un infarctus du myocarde meurent par nécrose (cf. p. 267).

Bien que l'apoptose et la nécrose aboutissent toutes deux à la mort cellulaire, les étapes correspondantes n'ont rien de commun. Dans la nécrose, les cellules qui meurent sont des victimes passives tandis que dans l'apoptose les cellules contribuent à leur propre mort. Au cours de la nécrose, les cellules ne peuvent plus pomper Na<sup>+</sup> vers l'extérieur comme normalement. Par suite de l'eau pénétrer par osmose ce qui cause le gonflement et l'éclatement de la cellule. Typiquement, l'agression qui est cause de nécrose atteint de nombreuses cellules voisines de sorte que beaucoup meurent ensemble. La libération du contenu intracellulaire dans les tissus avoisinants est à l'origine d'une réponse inflammatoire locale. Malheureusement, celle-ci peut éventuellement léser des cellules saines voisines.

À l'opposé, l'apoptose vise des cellules individuelles laissant intactes les cellules voisines. Une cellule, qui a été désignée comme candidate au suicide, se détache de ses voisines et se ratatine de cellules au lieu de gonfler et d'éclater. Comme arme fatale la cellule active une cascade d'enzymes protéolytiques intracellulaires normale-

pas normalement aux facteurs stimulant celle-ci. Ceci diffère des cas habituels de nanisme par défaut de cette hormone.

## Les hormones lipophiles stimulent la synthèse de protéines en activant des gènes

Toutes les hormones lipophiles (stéroïdes et hormone thyroïde) se lient à des récepteurs intracellulaires et activent des gènes dans les cellules-cibles causant la synthèse de protéines enzymatiques ou structurales responsables de leurs effets. Les étapes du processus sont désignées par des numéros dans ● la figure 4-23.

1. L'hormone liposoluble libre (qui n'est pas liée à une protéine plasmatique) diffuse à travers la membrane cellulaire des cellules-cibles et se lie à son récepteur spécifique intracellulaire (étape ①). La plupart des récepteurs des hormones sont situés dans le noyau.

2. Chaque récepteur a un site de liaison à l'hormone et un site de liaison à l'ADN. Une fois l'hormone liée au récepteur, le complexe hormone-récepteur se lie à un site de liaison spécifique de l'ADN, le site de réponse à l'hormone (ERH) (étape ②). Les différentes hormones stéroïde et thyroïde liées à leur récepteur se fixent à différents ERH de l'ADN. Par exemple, le complexe œstrogène-récepteur se lie au site de réponse aux œstrogènes.

### ● FIGURE 4-23

Événements suivant la liaison au récepteur dans le cas des hormones lipophiles

Une hormone lipophile diffuse à travers la membrane plasmique des cellules-cibles et gagne le noyau où elle se lie à un récepteur spécifique. Le complexe hormone-récepteur se fixe sur un site spécifique de l'ADN ce qui active le gène correspondant qui produit l'ARN messager correspondant. Celui-ci sort du noyau et dirige la synthèse de protéines qui sont responsables de la réponse finale à l'hormone



ment inactifs, les **capsases** qui tuent la cellule par l'intérieur. Une fois activés, les capsases agissent comme des ciseaux biologiques qui détruisent la cellule de façon systématique. Scindant protéine après protéine, elles découpent le noyau désorganisant l'ADN vital, détruisent le cytosquelette et finalement réduisent la cellule en fragments destructibles entourés de membranes. Il est important que le contenu de la cellule mourante reste enclos dans une membrane tout au long du processus d'auto-destruction ; en effet ceci évite que se répande le matériel intracellulaire comme cela se produit au cours de la nécrose. Il n'y a pas de déclenchement d'une réponse inflammatoire de sorte que des cellules de voisinage captent et détruisent par phagocytose les fragments des cellules apoptotiques. Les produits de dégradation peuvent être recyclés pour d'autres usages en cas de besoin. Durant ce temps, le tissu a continué à fonctionner normalement alors que la cellule-ciblée se tuait en catimini.

### Contrôle de l'apoptose

Si toutes les cellules contiennent les puissantes capsases capables de les détruire, comment les cellules utiles à l'organisme et méritant de survivre font-elles pour garder sous contrôle ces puissants enzymes (c'est-à-dire pour qu'ils restent sous forme inactive) ? Pareillement, comment est activée la cascade létale des capsases dans les cellules indésirables destinées à s'éliminer d'elles-mêmes ? Vu l'importance d'une telle décision de vie ou de mort, il n'est pas étonnant qu'il y ait plusieurs dis-

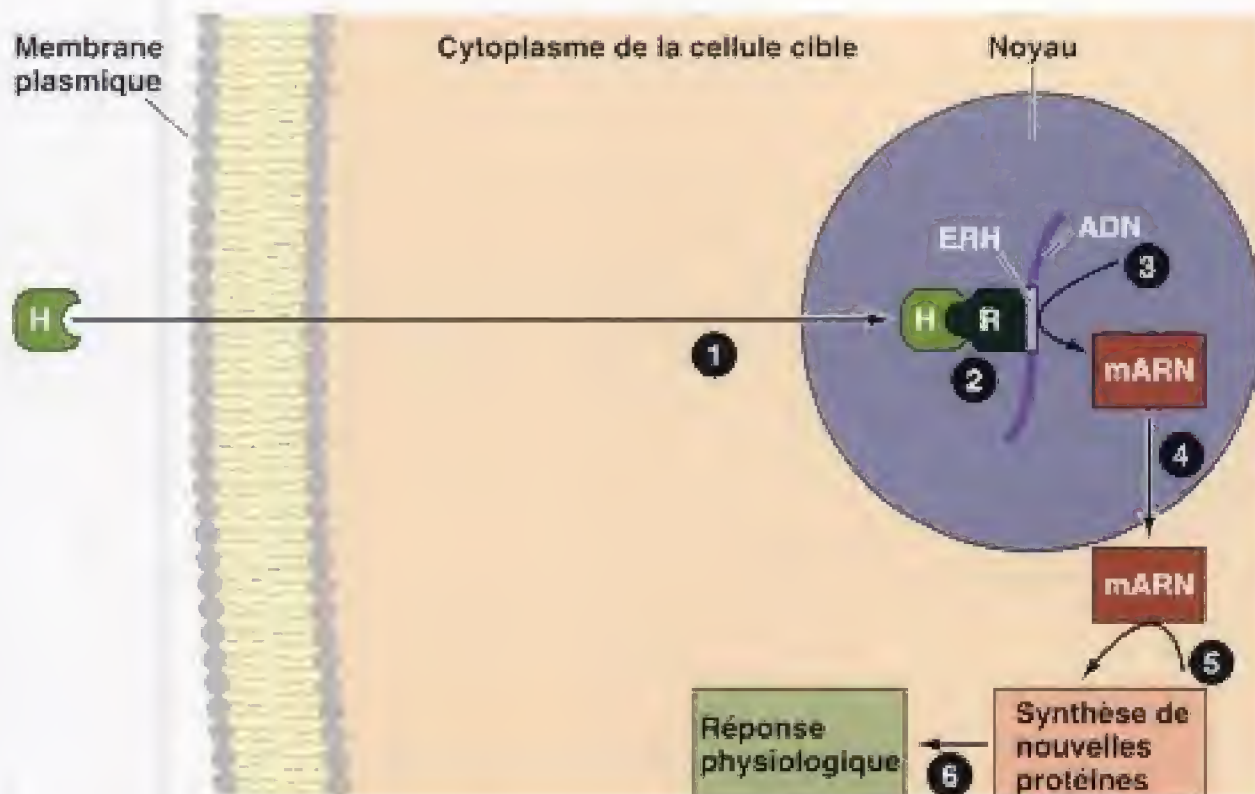
positifs soumis à un contrôle rigoureux. Normalement, une cellule reçoit un afflux permanent de « signaux de survie » qui informent la cellule qu'elle est utile pour l'organisme, que tout va bien dans son environnement et qu'elle est en ordre de marche. Ces signaux comportent des facteurs de croissance, certaines hormones ainsi que des contacts appropriés avec les cellules voisines et la matrice extracellulaire. Ces signaux extracellulaires de survie enclenchent les mécanismes intracellulaires qui bloquent l'activation de la cascade des capsases et font échec à la machinerie létale de la cellule. La plupart des cellules sont programmées pour se suicider si elles ne reçoivent pas leurs signaux de survie. En pareil cas les dispositifs de sécurité sont levés et les enzymes protéolytiques létaux sont lâchés. Par exemple, une cellule s'auto-détruit rapidement si elle manque de facteurs de croissance ou se détache de la matrice extracellulaire.

En outre, il y a des « récepteurs de la mort » dans la membrane cellulaire qui reçoivent des « signaux de mort » extracellulaires comme certaines hormones ou certains messagers chimiques particuliers des globules blancs. L'activation de la voie létale par de tels signaux peut l'emporter sur les mécanismes salvateurs enclenchés par les signaux de survie. La transduction de cette voie létale déclenche rapidement la machinerie interne de l'apoptose ce qui mène la cellule à sa fin. De même, la machinerie du suicide est mise en action en cas de lésion intracellulaire irrémédiable. Ainsi certains signaux bloquent l'apoptose, d'autres la

déclenchent. La vie ou la mort d'une cellule dépend de ceux de ces signaux qui sont dominants à un moment donné. Bien que toutes les cellules aient la même machinerie létale, elles diffèrent quant aux signaux qui les poussent à se suicider.

Si l'on prend en considération l'équilibre délicat dont dépend en permanence la vie de la cellule, il n'est pas surprenant qu'un contrôle défectueux de l'apoptose — causant trop ou pas assez de suicide cellulaire — semble jouer un rôle dans beaucoup de maladies importantes. On pense qu'un excès d'apoptose contribue à des affections cérébrales comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux ou encore la fin prématurée de cellules importantes dans la lutte contre l'infection par le VIH (SIDA). À l'opposé une déficience de l'apoptose joue très vraisemblablement un rôle dans le cancer. Il y a des arguments en faveur de l'absence de réponse des cellules cancéreuses aux signaux qui poussent à la mort cellulaire. Ces cellules négligeant les signaux de mort se multiplient de façon désordonnée et forment des masses anarchiques incontrôlées.

L'apoptose est actuellement l'un des sujets de recherche les plus actifs. Les chercheurs se donnent beaucoup de mal pour élucider les multiples facteurs qui interviennent dans la transduction des signaux contrôlant ce phénomène. Ils ont l'espoir d'arriver à « bricoler » la machinerie de l'apoptose de façon à trouver de nouveaux traitements de maladies qui sont de grandes tueuses.



H = Hormone lipophile libre  
R = Récepteur de l'hormone lipophile

ERH = Élément de réponse à l'hormone  
mARN = ARN messager

- 1 L'hormone lipophile diffuse au travers des membranes cellulaire et nucléaire de la cellule cible et se lie à son récepteur nucléaire spécifique.
- 2 Le complexe hormone-récepteur, à contour, se lie à l'élément de réponse à l'hormone, un site spécifique de l'ADN.
- 3 Cette liaison à l'ADN active des gènes spécifiques qui produisent un ARN messager complémentaire.
- 4 L'ARN messager quitte le noyau.
- 5 Dans le cytoplasme, l'ARN messager dirige la synthèse de nouvelles protéines.
- 6 Ces nouvelles protéines, enzymes ou protéines de structure, sont responsables de l'exécution par la cellule cible de la réponse physiologique finale.



- 3. La liaison du complexe hormone-récepteur à l'ADN active un gène spécifique dans la cellule-cible. Ce gène porte le code de synthèse d'une protéine donnée. Ce code est transcrit en ARN messager complémentaire (étape 3).
- 4. Cet ARN messager quitte le noyau et entre dans le cytoplasme (étape 4).
- 5. Dans le cytoplasme, l'ARN messager se lie à un ribosome qui est « l'atelier » de fabrication de nouvelles protéines (p A-24) où il dirige la synthèse de la protéine correspondant au code du gène activé (étape 5).
- 6. Ces protéines nouvellement synthétisées sont à l'origine de la réponse physiologique à l'hormone (étape 6).

■ Les réponses hormonales sont plus lentes et durables que les réponses nerveuses

Comparées aux réponses nerveuses qui se produisent en quelques millisecondes, la réponse aux hormones a lieu des minutes ou des heures après la liaison de l'hormone à son récepteur. La différence du temps de réponse dépend du mécanisme employé par l'hormone. Le plein effet des hormones qui agissent par le système du second messenger pour modifier l'activité d'enzymes préexistants prend quelques minutes. Par contre, les réponses hormonales qui passent par la synthèse de nouvelles protéines peuvent ne commencer qu'après plusieurs heures.

À la différence des réponses nerveuses qui se terminent dès que le stimulus déclenchant cesse, les réponses hormonales persistent un certain temps après que l'hormone se soit détachée de son récepteur. Une fois qu'un enzyme a été activé en réponse à

une hormone hydrophile, il ne dépend plus de la présence de celle-ci. Aussi la réponse dure-t-elle tant que l'enzyme n'est pas inactivé. De même une protéine nouvellement synthétisée en réponse à une hormone lipophile fonctionne tant qu'elle n'est pas dégradée. Aussi la réponse à une hormone persiste-t-elle un certain temps après son retrait. De façon prévisible les réponses dues à la synthèse de protéines durent plus longtemps que celles dues à l'activation d'un enzyme.

Il est temps de comparer les similitudes et les différences des réponses hormonales au niveau des systèmes de l'organisme.

COMPARAISON DES SYSTÈMES NERVEUX ET ENDOCRINE

Les systèmes nerveux et endocrine sont les principaux systèmes de régulation de l'organisme. Le système nerveux transmet rapidement des signaux électriques aux muscles squelettiques et aux glandes exocrines qu'il innerve. Le système endocrine sécrète dans le sang des hormones qui sont expédiées vers le site de leur action. Bien qu'il y ait beaucoup de différences entre ces deux systèmes ils ont beaucoup de points communs (▲ tableau 4-3). Tous deux influencent leurs cellules-cibles (leur site d'action) en libérant des messagers chimiques (neurotransmetteurs pour le système nerveux, hormones pour le système endocrine) qui interagissent avec des récepteurs des cellules-cibles. Examinons les différences anatomiques entre les deux systèmes et les modalités différentes de leurs activités spécifiques.

▲ TABLEAU 4-3  
Comparaison entre le système nerveux et le système endocrine

| CARACTÉRISTIQUES                                           | SYSTÈME NERVEUX                                                                                          | SYSTÈME ENDOCRINIEN                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disposition anatomique                                     | Système « câblé » ; lien structurel entre les neurones et les cellules cibles ; continuité fonctionnelle | Système non câblé ; grande dispersion des organes endocrines sans rapport direct entre eux et avec leurs cellules-cibles |
| Type de messenger chimique                                 | Neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique                                                        | Hormones sécrétées dans le sang                                                                                          |
| Rayon d'action du messenger chimique                       | Très court (diffusion dans la fente synaptique)                                                          | Long (transport par le sang)                                                                                             |
| Nature de la spécificité d'action dans les cellules cibles | Liée à la proximité des cellules nerveuses avec les cellules cibles                                      | Liée à l'existence et à la réponse de récepteurs spécifiques des cellules cibles pour une hormone particulière           |
| Vitesse de réponse                                         | Rapide (millisecondes)                                                                                   | Lenté (minutes à heures)                                                                                                 |
| Durée d'action                                             | Brève (millisecondes)                                                                                    | Longue (minutes à jours)                                                                                                 |
| Principales fonctions                                      | Coordination de réponses rapides et précises                                                             | Contrôle d'activités inscrites dans la durée plutôt que dans la rapidité                                                 |



## ■ Le système nerveux est « câblé » et le système endocrine est « sans fil »

L'anatomie des deux systèmes est très différente. Dans le système nerveux chaque cellule nerveuse se termine directement sur les cellules-cibles spécifiques ; ce système est donc « câblé » sous la forme de voies anatomiques distinctes en vue de la transmission de signaux d'une région de l'organisme à une autre. L'information chemine le long de chaînes de neurones vers sa destination finale sous la forme de potentiels d'action couplés à la transmission synaptique. À l'opposé le système endocrine est « sans fil » en ce que les glandes endocrines ne sont pas reliées directement à leurs cellules-cibles. Les messagers chimiques du système endocrine sont sécrétés dans le sang et transportés vers des cibles distantes. De fait il n'y a pas de connexion directe entre les composants de ce système ; les glandes sont disséminées dans tout l'organisme (cf. ● figure 17-1, p. 530). Toutefois ces glandes constituent un véritable système parce qu'elles sécrètent toutes des hormones dans le sang et qu'il y a de multiples interactions entre elles.

## ■ La spécificité nerveuse est due à la proximité anatomique et la spécificité endocrine est due à la spécialisation des récepteurs.

Conséquence de leurs différences anatomiques, la spécificité des actions du système nerveux et du système endocrine est due à des moyens différents. La spécificité de la communication nerveuse dépend de la proximité anatomique des neurones et de leurs cellules-cibles de sorte qu'un neurone a une zone d'influence limitée. Le domaine de distribution d'un neurotransmetteur libéré est réduit aux seules cellules-cibles adjacentes avant qu'il ne soit éliminé ou qu'il ne passe dans le sang. Les cellules-cibles d'un neurotransmetteur portent les récepteurs spécifiques de celui-ci de même que de nombreuses autres cellules qui pourraient lui répondre s'il les atteignait. Par exemple, tous les nerfs innervant les muscles de l'organisme (motoneurones) utilisent le même neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh) et tous ont les récepteurs spécifiques de celle-ci. Il est cependant possible de remuer uniquement le gros orteil si l'ACh est libérée seulement par les motoneurones reliés aux muscles de cet orteil. Si l'ACh était libérée de façon incontrôlée dans le sang, tous les muscles squelettiques se contracteraient simultanément puisqu'ils sont équipés des mêmes récepteurs. Ceci ne se produit pas à cause du câblage précis qui assure des voies de communication directes entre les motoneurones et leurs cellules-cibles.

Cette spécificité est radicalement différente de celle de la communication dans le système endocrine. Puisque les hormones circulent dans le sang, elles atteignent pratiquement toutes les cellules. Malgré cette distribution diffuse, seules les cellules spécifiques répondent à une hormone donnée. La spécificité de l'effet d'une hormone dépend de celle des récepteurs des cellules-cibles. Pour qu'une hormone puisse avoir un effet, elle doit d'abord se lier à ceux qui sont portés uniquement par les cellules-cibles de ladite hormone. Le pouvoir de discrimination des récepteurs des cellules-cibles est remarquable. Ils reconnaissent uniquement l'hormone particulière à laquelle ils se lient alors même qu'ils sont exposés à de multiples autres hormones

présentes dans le sang et dont certaines ont une structure très proche. Un récepteur reconnaît une hormone donnée car un motif particulier de sa molécule s'adapte à un motif unique de celle de l'hormone comme une « clef dans une serrure ». La liaison de l'hormone à son récepteur déclenche la série d'événements qui aboutissent à son effet final. L'hormone n'influence pas d'autres cellules car elles ne sont pas équipées des bons récepteurs.

## ■ Les systèmes nerveux et endocrine ont leur propre domaine d'action mais aussi des interactions fonctionnelles

De par leur spécialisation, les systèmes nerveux et endocrine tiennent sous leur dépendance différents types d'activités. Dans l'ensemble, le système nerveux coordonne des réponses précises et rapides. Il est particulièrement important pour les interactions de l'organisme avec l'environnement. Les signaux nerveux se propagent rapidement sous forme de potentiels d'action le long des fibres nerveuses avec libération par les terminaisons nerveuses d'un neurotransmetteur qui diffuse sur une distance microscopique vers sa cellule-cible avant que ne se produise la réponse. Une réponse d'origine nerveuse n'est pas seulement rapide, elle cesse aussi rapidement quand le neurotransmetteur disparaît de la cellule-cible. Ceci permet soit l'interruption de la réponse, soit sa répétition, soit la mise en route d'une autre réponse selon les circonstances (par exemple le changement rapide de la commande des muscles intervenant dans la marche). La commande nerveuse est ainsi à la fois rapide et précise. Les cibles du système nerveux sont les muscles et les glandes, surtout les glandes exocrines.

À l'opposé, le système endocrine est spécialisé dans le contrôle d'activités de longue durée plutôt que rapides telles que la régulation de phénomènes métaboliques et de l'équilibre hydroélectrolytique, la croissance et le développement harmonieux et la reproduction. La réponse du système endocrine au stimulus déclenchant est plus lente que celle du système nerveux pour plusieurs raisons. Premièrement, le message hormonal est porté sur de longues distances par le sang circulant. Deuxièmement, le mécanisme d'action des hormones est plus compliqué que celui des neurotransmetteurs et prend donc plus de temps. Il peut s'écouler plusieurs heures avant que n'apparaisse la réponse consécutive à la liaison de certaines hormones à leur récepteur. De plus, du fait de la grande affinité du récepteur pour l'hormone, celle-ci peut lui rester liée un certain temps ce qui prolonge l'effet biologique. En outre, alors que les réponses dues au système nerveux cessent presque aussitôt que le neurotransmetteur ait disparu, les réponses hormonales durent en général un certain après l'enlèvement de l'hormone. La réponse à une seule bouffée de libération de neurotransmetteur ne dure guère plus de quelques millisecondes ou secondes, celle qu'une hormone cause dans la cellule-cible peut durer des minutes ou des jours et même la vie entière dans le cas d'effets sur la croissance et le développement.

Bien que les systèmes nerveux et endocrine aient chacun leur domaine particulier, leurs fonctions sont intimement liées. Certains neurones ne libèrent pas un neurotransmetteur synaptique, mais se terminent près de vaisseaux sanguins et sécrètent leur médiateur chimique (une neurohormone) dans le sang où



ils se comportent comme une hormone. Un même messager peut être un neurotransmetteur quand il est sécrété par des terminaisons nerveuses et une hormone quand il est sécrété par une glande endocrine (cf. p. 558). Le système nerveux contrôle directement ou indirectement la sécrétion de nombreuses hormones (cf. chapitre 17). En parallèle, de nombreuses hormones agissent comme des neuromodulateurs modifiant le fonctionnement synaptique et influençant l'excitabilité du système nerveux. La présence de certaines hormones est même essentielle pour le développement harmonieux et la maturation du système nerveux durant la vie foetale. Enfin, il est des cas où les systèmes nerveux et endocrine agissent sur les mêmes cellules-cibles de façon complémentaire. Par exemple tous deux contribuent par leurs effets respectifs au bon fonctionnement du tube digestif et de l'appareil circulatoire. Il y a donc de nombreuses interfaces entre les deux systèmes.

Dans les trois chapitres suivants, nous étudierons le système nerveux de façon détaillée réservant pour plus tard l'étude du système endocrine. Chemin faisant nous signalerons les nombreux modes d'interaction de ces deux systèmes qui contribuent à la coordination des activités de l'organisme chacun dans son propre domaine.



## LE CHAPITRE EN PERSPECTIVE : POINT FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Pour le maintien de l'homéostasie les cellules doivent communiquer entre elles afin de coopérer en vue d'assurer la survie. Les deux grands systèmes régulateurs de l'organisme, les systèmes nerveux et endocrine, doivent communiquer avec les cellules-cibles qu'ils contrôlent pour que se produisent les réponses attendues. Les communications nerveuse et hormonale sont donc essentielles pour le maintien de la stabilité du milieu intérieur mais aussi pour des activités ne relevant pas de l'homéostasie.

Les cellules nerveuses sont spécialisées dans la réception, le codage et la transmission rapide d'informations d'un point à un autre de l'organisme. L'information chemine dans des voies nerveuses complexes sous la forme de potentiels d'action dans les cellules ner-

veuses et de transmissions chimiques d'une part du signal de neurone à neurone dans les synapses et d'autre part des neurones aux muscles et glandes effecteurs, grâce à l'interaction de neurotransmetteurs et de récepteurs dans les jonctions correspondantes.

L'ensemble des cellules nerveuses constitue le système nerveux. De nombreuses activités contrôlées par celui-ci contribuent à l'homéostasie. Par exemple, certains signaux électriques allant vers le système nerveux le renseignent sur des changements auxquels l'organisme doit répondre rapidement afin de maintenir l'homéostasie — par exemple, sur la chute de la pression artérielle. En réponse d'autres signaux électriques sont émis par les centres nerveux et portent des messages aux muscles et aux glandes afin de déclencher les réponses appropriées pour s'opposer à ce changement — par exemple, des ajustements de la fréquence cardiaque et des vaisseaux sanguins s'opposant à la chute de la pression artérielle afin de la ramener à sa valeur normale.

Le système endocrine sécrète des hormones dans le sang qui les transporte vers des cellules-cibles distantes où elles entraînent l'effet attendu grâce à la modification de protéines de structure ou enzymatiques. C'est principalement par le système du second médiateur que les hormones hydrosolubles modifient des protéines intracellulaires préexistantes tandis que les hormones liposolubles agissent par l'intermédiaire de l'activation de gènes qui commandent la synthèse de nouvelles protéines. C'est la modification de l'activité de protéines intracellulaires particulières qui cause la réponse physiologique commandée par l'hormone. Du fait de la lenteur relative de l'action des messagers hormonaux, le système endocrine contrôle essentiellement des activités durables plutôt que rapides. La plupart d'entre elles ont trait à l'homéostasie. Par exemple, des hormones contribuent au maintien de concentrations adéquates de nutriments dans le milieu intérieur en contrôlant des réactions biochimiques intervenant dans la prise par les cellules, le stockage, la mise à disposition et l'utilisation de ces molécules. Des hormones contribuent à l'équilibre en eau et électrolytes de l'organisme. Indépendamment de l'homéostasie, des hormones dirigent la croissance et contrôlent la plupart des composants de l'appareil reproducteur.

En coopération, les systèmes nerveux et endocrine orchestrent l'ensemble des réponses de l'organisme aux situations stressantes et le fonctionnement des appareils digestif et circulatoire contribuant ainsi à l'homéostasie.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction à la communication nerveuse (pp. 71-73)

- Les cellules nerveuses et musculaires sont des cellules excitables car la perméabilité de leur membrane peut changer rapidement donnant ainsi naissance à des modifications passagères de leur potentiel de membrane quand elles sont excitées. Ces changements rapides de potentiel sont des signaux électriques.
- Par rapport au potentiel de repos, une membrane est dépolarisée quand son potentiel diminue (devient moins négatif) et hyperpolarisée quand il augmente (devient plus négatif) (cf. Figure 4-1)
- Les modifications du potentiel sont causées par des événements déclenchants qui modifient la perméabilité de la membrane cellulaire ce qui entraîne des changements des mouvements d'ions à travers celle-ci.

- Il y a deux types de modifications du potentiel : (1) les potentiels graduels qui sont des signaux à courte portée et (2) le potentiel d'action qui est un signal à longue portée (cf. Tableau 4-1, p. 82)

### Potentiels graduels (pp. 73-75)

- Les potentiels graduels intéressent une petite région spécialisée de la membrane d'une cellule excitable (cf. Figure 4-2)
- L'amplitude d'un potentiel graduel est directement liée à celle de l'événement déclenchant
- Les potentiels graduels progressent passivement en diminuant d'amplitude grâce à des courants locaux et s'éteignent à une faible distance de leur point de départ (cf. Figures 4-3 et 4-4)



### Potentiel d'action (pp. 75-85)

- Lors d'un potentiel d'action la dépolarisation de la membrane jusqu'au seuil déclenche des modifications séquentielles de la perméabilité causées par le changement de configuration de canaux à porte  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  dépendant du potentiel (cf. Figures 4-5 et 4-6)
- Ces modifications de perméabilité causent une brève inversion du potentiel de membrane dont l'entrée de  $\text{Na}^+$  cause la phase ascendante et la sortie consécutive de  $\text{K}^+$  la phase descendante qui va du pic au retour au potentiel de repos (cf. Figure 4-8)
- Avant que le potentiel d'action ait fait place au potentiel de repos, il a donné naissance à un nouveau potentiel d'action dans la zone de la membrane voisine grâce à des courants locaux qui dépolarisent jusqu'au seuil cette région inactive jusque là. Ce phénomène auto-entretenu continue jusqu'à ce que le potentiel d'action ait parcouru toute la membrane sans diminution d'amplitude.
- Il y a deux modes de propagation du potentiel d'action : (1) la conduction par contiguïté des fibres non myélinisées dans laquelle le potentiel atteint chaque zone de la membrane et (2) la conduction saltatoire des fibres myélinisées dans laquelle le potentiel saute par dessus les parties de la fibre couvertes de myéline isolante (cf. figures 4-10 et 4-13)
- La pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  renvoie progressivement dans leur région d'origine les ions qui se sont déplacés durant le potentiel de sorte que les gradients de concentration soient maintenus.
- Il est impossible de stimuler la membrane qui vient d'être le siège d'un potentiel d'action tant qu'elle n'a pas récupéré de la période réfractaire ; c'est grâce à elle que la transmission du potentiel d'action ne peut se faire qu'à sens unique (cf. Figures 4-11 et 4-12).
- Le potentiel d'action est maximal en réponse à la stimulation ou n'existe pas.
- L'intensité d'un stimulus est codée par la fréquence des potentiels d'action et non pas par leur amplitude.

### Synapses et intégration neuronale (pp. 85-92)

- Le moyen de communication d'un neurone avec un autre neurone est la synapse (cf. figure 4-14).
  1. La plupart des neurones comportent quatre parties différentes : la région des dendrites et du corps cellulaire constitue la région postsynaptique spécialisée dans la liaison et la réponse aux neurotransmetteurs libérés par d'autres neurones ;
  2. Le segment initial de l'axone spécialisé dans la réponse aux potentiels graduels causés par la liaison de neurotransmetteurs aux récepteurs du corps et des dendrites ;
  3. L'axone, ou fibre nerveuse, spécialisé dans la conduction du potentiel d'action sans diminution de celui-ci de son segment initial à ses terminaisons ;
  4. Les terminaisons axonales qui sont l'élément présynaptique qui libère sous l'action du potentiel d'action un neurotransmetteur qui va influencer d'autres cellules postsynaptiques (cf. figure 4-9).
- Le neurotransmetteur libéré se lie aux sites récepteurs du neurone postsynaptique sur lequel aboutit l'axone. Cette liaison cause l'ouverture de canaux dépendants du voltage de ce neurone (cf. figure 4-15).
  1. Si ce sont des canaux cationiques non spécifiques qui s'ouvrent, l'entrée résultante de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  cause un PPSE, une petite dépolarisation qui rapproche le potentiel de la membrane de la cellule postsynaptique du seuil (cf. Figure 4-16).
  2. Cependant la probabilité que le potentiel de membrane du neurone postsynaptique atteigne le seuil est réduite si un

PPSI, une légère hyperpolarisation, a lieu par suite de l'ouverture de canaux  $\text{K}^+$  ou  $\text{Cl}^-$  ou de tous deux (cf. figure 4-16).

- Alors qu'il y a de nombreux neuromédiateurs, une synapse donnée libère toujours le même qui cause une réponse particulière quand il se lie aux récepteurs correspondants.
- Les voies nerveuses sont incroyablement complexes du fait de la convergence des entrées et de la divergence des sorties synaptiques. En règle générale, de nombreuses synapses convergent sur un même neurone dont elles contrôlent ensemble l'excitabilité. Ce même neurone à son tour diverge et forme des synapses avec beaucoup d'autres cellules. Ainsi chaque neurone calcule sa sortie en réponse aux entrées complexes qu'il reçoit (cf. figure 4-18)
- Si l'activité des entrées excitatrices est dominante, le neurone postsynaptique a des chances de s'approcher du seuil et de donner naissance à un potentiel d'action. Ceci peut être dû (1) à la sommation temporelle (addition de PPSEs dus à un neurone présynaptique et suffisamment rapprochés dans le temps pour s'additionner) ou (2) à la sommation spatiale (addition de PPSEs produits simultanément par des entrées présynaptiques différentes) (cf. figure 4-17).
- Si les entrées inhibitrices dominent, le potentiel postsynaptique est plus loin du seuil que normalement.
- Si les entrées excitatrices et inhibitrices sont équivalentes, la membrane reste proche du potentiel de repos.

### Communication intercellulaire et transduction du signal (pp. 92-95)

- Les communications intercellulaires se font par (1) les jonctions communicantes, (2) la liaison directe passagère avec interaction entre cellules et (3) les messagers chimiques extracellulaires (cf. figure 4-19).
- C'est surtout par des messagers chimiques extracellulaires variés, qui agissent sur des cellules-cibles particulières, que les cellules communiquent entre elles en vue de coordonner leurs activités.
- Il y a quatre types de messagers chimiques extracellulaires selon leur origine, la distance et la façon dont ils gagnent leurs sites d'action : (1) médiateurs paracrines (messagers d'action locale), (2) neurotransmetteurs (messagers à très court rayon d'action produits par les neurones), (3) hormones (messagers à très long rayon d'action sécrétés dans le sang par les glandes endocrines) et (4) neurohormones (messagers sécrétés dans le sang par des neurones) (cf. figure 4-19)
- Le transfert dans la cellule du message qui est porté par le messager extracellulaire et auquel elle doit répondre est la *transduction du signal*.
- La liaison à la membrane d'un messager chimique extracellulaire, qui ne peut pas pénétrer dans la cellule, par exemple une hormone protéique (le premier messager), déclenche la réponse de celle-ci par deux grandes méthodes : (1) ouverture ou fermeture de canaux particuliers et (2) activation d'un messager intracellulaire (le second messager) (cf. figure 4-22)

### Principes de la communication hormonale (pp. 95-102)

- Les hormones sont des messagers chimiques à longue portée sécrétés par les glandes endocrines dans le sang et transportés par lui vers des cibles cellulaires spécifiques dont elles modifient l'activité en y modifiant des protéines.
- On classe les hormones en deux catégories en fonction de leur solubilité : (1) hydrophiles (solubles dans l'eau) qui comportent des peptides (la majorité des hormones) et les catécholamines (sécrétées par la médullosurrénale) et (2) lipophiles (solubles



dans les lipides) qui comportent les stéroïdes (hormones de la corticosurrénale et hormones sexuelles) et l'hormone thyroïde.

- Les hormones peptidiques hydrophiles sont synthétisées et conditionnées par le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi d'où elles sont exportées pour être stockées dans des vésicules de sécrétion et libérées par exocytose en cas de stimulation appropriée.
- Les hormones hydrophiles se dissolvent dans le plasma pour être transportées vers leurs cellules-cibles.
- Les hormones hydrophiles se lient à des récepteurs de surface de la membrane des cellules-cibles. Cette liaison entraîne une cascade d'événements intracellulaires par l'intermédiaire d'un second messager, système qui, en bout de chaîne, modifie des protéines cellulaires préexistantes, habituellement des enzymes, qui causent la réponse de la cellule-cible à l'hormone (cf. *figure 4-22*).
- Les stéroïdes sont synthétisés à partir du cholestérol qui est modifié par des enzymes spécifiques de chaque glande productrice (cf. *figure 4-21*).
- Les stéroïdes ne sont pas stockés dans les cellules endocrines. Étant lipophiles ils en sortent aussitôt sécrétés par diffusion à travers la membrane. Le contrôle des stéroïdes porte sur leur sécrétion.

- Les stéroïdes et l'hormone thyroïde sont véhiculés dans le sang liés en majorité à des protéines de transport ; seule la fraction libre est active.
- Les hormones lipophiles traversent la membrane lipidique de leurs cellules-cibles et se lient à des récepteurs nucléaires. La liaison de l'hormone active la synthèse de protéines, enzymes ou protéines de structure, qui sont responsables de la réponse de la cellule-cible (cf. *figure 4-23*).

#### Comparaison des systèmes nerveux et endocrine (pp. 102-104)

- Les systèmes nerveux et endocrine sont les deux systèmes régulateurs essentiels de l'organisme (cf. *tableau 4-3*).
- Le système nerveux est « câblé » jusqu'aux cellules-cibles alors que le système endocrine est « sans fil » et sécrète dans le sang des hormones portées par le sang jusqu'aux cellules-cibles.
- La spécificité des actions du système nerveux tient à la proximité entre les terminaisons axonales qui libèrent le neurotransmetteur et les cibles tissulaires ; la spécificité du système endocrine tient à l'existence de récepteurs spécialisés des cellules-cibles capables de se lier spécifiquement à une hormone particulière.
- En général, le système nerveux coordonne des réponses rapides tandis que le système endocrine règle des activités durables plutôt que rapides.

## EXERCICES DE REVISION

### Questions courtes (réponses p. A-39)

1. Vrai ou faux. Les changements de conformation de canaux protéiques dus à la variation du potentiel sont responsables de l'ouverture et de la fermeture des portes  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  pendant l'apparition du potentiel d'action.
2. Vrai ou faux. La pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  restaure le potentiel de membrane de repos après le pic du potentiel d'action.
3. Vrai ou faux. Après le potentiel d'action, il y a plus de  $\text{K}^+$  en dehors de la cellule qu'à l'intérieur à cause de la fuite de  $\text{K}^+$  pendant la phase descendante.
4. Vrai ou faux. Les neurones postsynaptiques peuvent exciter ou inhiber les neurones présynaptiques.
5. Vrai ou faux. Le système du second messager entraîne la réponse finale de la cellule en causant un changement de forme et de fonction d'une protéine intracellulaire.
6. Vrai ou faux. Chaque organe producteur de stéroïdes dispose de tous les enzymes indispensables à la production de n'importe quelle hormone stéroïde.
7. La propagation à sens unique du potentiel de membrane est la conséquence de la \_\_\_\_\_.
8. Le \_\_\_\_\_ est le point de départ normal du potentiel d'action dans la plupart des neurones parce que c'est là que le seuil est le plus bas.
9. La jonction dans laquelle l'activité électrique d'un neurone influence celle d'un autre neurone par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur est appelée \_\_\_\_\_.
10. La sommation de PPSE rapprochés dans le temps du fait de l'activation répétée d'un même neurone présynaptique est la \_\_\_\_\_.
11. La sommation de PPSE simultanés dus à l'activation de plusieurs neurones présynaptiques est la \_\_\_\_\_.
12. Quand il y a sur un même neurone des synapses avec beaucoup de neurones présynaptiques, on dit qu'il y a \_\_\_\_\_, tandis que quand un même neurone établit des contacts synaptiques avec de nombreux neurones postsynaptiques dont il influence l'activité, on dit qu'il y a \_\_\_\_\_.
13. Un intermédiaire courant solidaire de la membrane entre le récepteur et la protéine effectrice de la membrane cellulaire est \_\_\_\_\_.
14. Faire correspondre le bon potentiel (a) ou (b) à chacune des propriétés du potentiel décrites de 1 à 8.
  - (a) potentiel graduel
  - (b) potentiel d'action
  - \_\_\_\_\_ 1. répond par tout ou rien
  - \_\_\_\_\_ 2. l'amplitude du potentiel dépend de l'intensité du stimulus
  - \_\_\_\_\_ 3. conduction avec décrement à partir du point de départ
  - \_\_\_\_\_ 4. propagation sans décrement à toute la membrane
  - \_\_\_\_\_ 5. est un signal à longue portée
  - \_\_\_\_\_ 6. est un signal à courte portée.
15. Faire correspondre laquelle des propriétés numérotées de 1 à 12 correspond aux hormones peptidiques ou stéroïdes
  - (a) hormones peptidiques
  - (b) hormones stéroïdes
  - (c) hormones peptidiques et stéroïdes
  - (d) ni les unes, ni les autres
  - \_\_\_\_\_ 1. sont hydrophiles
  - \_\_\_\_\_ 2. sont lipophiles
  - \_\_\_\_\_ 3. sont synthétisées par le réticulum endoplasmique
  - \_\_\_\_\_ 4. résultent de modifications du cholestérol
  - \_\_\_\_\_ 5. comportent l'adrénaline de la médullosurrénale
  - \_\_\_\_\_ 6. comportent le cortisol de la corticosurrénale
  - \_\_\_\_\_ 7. se lient à des protéines plasmatiques



- \_\_\_ 8. se lie à des récepteurs nucléaires
- \_\_\_ 9. se lie à des récepteurs de la membrane cellulaire
- \_\_\_ 10. activent des gènes dirigeant la synthèse de protéines
- \_\_\_ 11. modifient l'activité de protéines préexistantes par l'intermédiaire de seconds messagers
- \_\_\_ 13. sont sécrétées dans le sang par des glandes endocrines et transportées par lui jusqu'aux cellules-cibles.

#### Questions rédactionnelles

1. Quels sont les deux types de tissus excitables ?
2. Définir les termes suivants : polarisation, dépolarisation, hyperpolarisation, repolarisation, potentiel de repos, seuil de potentiel, potentiel d'action, période réfractaire, loi du tout ou rien.

3. Décrire les modifications de perméabilité de la membrane et les mouvements d'ions au cours du potentiel d'action.
4. Comparer la conduction par des courants locaux et la conduction saltatoire.
5. Comparer les événements qui ont lieu dans une synapse excitatrice et une synapse inhibitrice.
6. Comparer les quatre types de canaux à portes et indiquer les facteurs qui causent leur ouverture ou leur fermeture
7. Enumérer et décrire les types de communication entre cellules
8. Discuter les événements qui se succèdent dans la voie du second messager

## SUJETS DE RÉFLEXION

#### Explications (p. A-39)

1. Lequel des événements suivants se produira-t-il si l'on stimule les deux extrémités d'un axone ?
  - a. les potentiels d'action se croiseraient à mi-distance et se propageraient jusqu'à l'extrémité opposée
  - b. les potentiels d'action se rencontreraient à mi-distance et repartiraient chacun vers son point de départ
  - c. les potentiels d'action cesseraient après leur rencontre à mi-distance
  - d. le plus fort des deux potentiels d'action annulerait le plus faible
  - e. il y aurait sommation des deux potentiels d'action donnant naissance à un potentiel plus important lors de leur rencontre à mi-chemin.
1. Comparer les modifications attendues du potentiel de membrane d'un neurone stimulé par un *stimulus infraliminaire* (insuffisant pour que le seuil soit atteint), un *stimulus liminaire* (juste suffisant pour que le seuil soit atteint) et un *stimulus supraliminaire* (supérieur à ce qui est nécessaire pour atteindre le seuil).
2. Supposez que vous touchiez avec votre index un poêle brûlant. La contraction du biceps cause la flexion de l'avant-bras sur le

bras, celle du triceps son extension. Quels types de potentiel postsynaptique (PPSE ou PPSI) sont, selon vous, produits de façon réflexe dans les corps cellulaires des neurones commandant les muscles qui vont éloigner votre index du poêle ?

Supposez maintenant que l'on pique la pulpe de votre index pour obtenir un échantillon de sang. Ceci devrait causer le *même retrait réflexe*. Quels types de potentiel postsynaptique seront volontairement produits dans les neurones commandant le biceps et le triceps de façon à garder le bras tendu en dépit du stimulus douloureux ?

3. Certains chercheurs croient que la *schizophrénie* est causée par un excès de dopamine dans une région particulière du cerveau. Expliquer pourquoi des symptômes de schizophrénie sont parfois un effet secondaire du traitement de la maladie de Parkinson.

4. Soit un neurone présynaptique excitateur A se terminant sur un neurone postsynaptique près de son segment initial et un autre neurone présynaptique excitateur B se terminant sur le même neurone postsynaptique sur une dendrite situé du côté opposé au segment initial. Expliquer pourquoi l'excitation rapide du neurone A peut amener le neurone postsynaptique au seuil alors que l'excitation du neurone B à la même fréquence et génératrice de PPSE de même amplitude ne peut pas le faire.

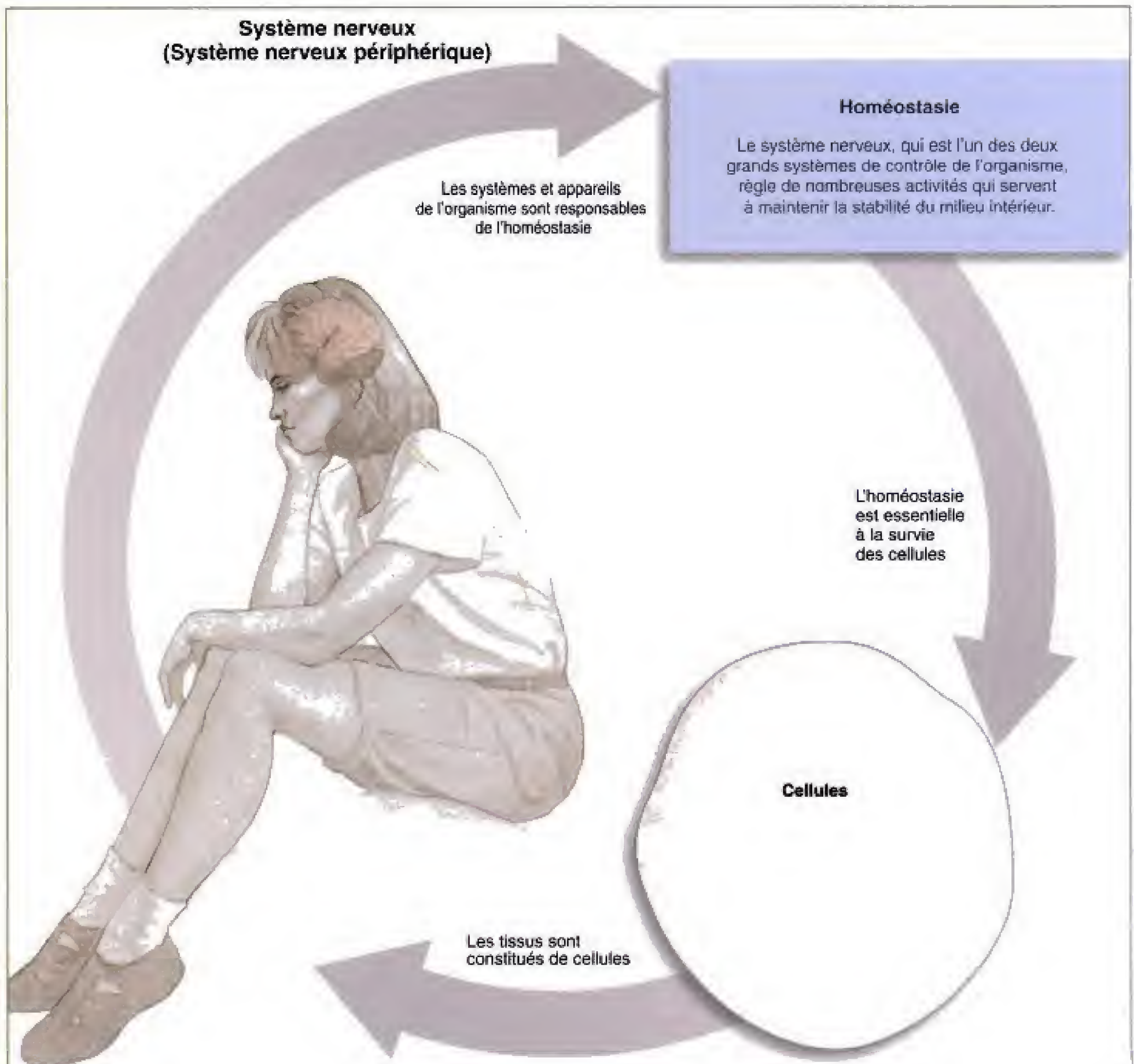
## APPLICATION CLINIQUE

#### Explication (p. A-39)

Mme X... est inquiète en prenant place dans le fauteuil du dentiste pour le traitement d'une carie dentaire. Avant d'utiliser la fraise pour supprimer la partie cariée de la dent, le dentiste injecte un anesthésique sur le trajet du nerf innervant la dent. À son grand

soulagement, Mme X... ne souffre pas pendant le traitement de la carie. Les anesthésiques locaux bloquent les canaux  $\text{Na}^+$ . Expliquez pourquoi cet effet s'oppose à la transmission de signaux de douleur de la dent vers le cerveau.





Le **système nerveux central** est l'un des deux grands systèmes régulateurs de l'organisme, l'autre étant le système endocrine. Un réseau complexe interactif de trois types fonctionnels de cellules nerveuses — neurones afférents, neurones efférents et interneurons — constitue l'ensemble des cellules excitables du système nerveux. Le **système nerveux central (SNC)** comprend l'encéphale et la moelle épinière qui reçoivent par les neurones afférents des messages en provenance de l'environnement et de

l'intérieur de l'organisme. Le SNC trie et exploite ces entrées et dirige vers les neurones efférents des ordres destinés aux muscles et aux glandes qui exécutent les réponses appropriées — une sécrétion ou un mouvement par exemple. De nombreuses activités contrôlées par le système nerveux contribuent à l'homéostasie. En règle générale, le système nerveux agit grâce à des signaux électriques (potentiels d'action) pour contrôler les réactions rapides de l'organisme.



# Système nerveux central

## APERÇU DU CHAPITRE

### ORGANISATION DU SYSTÈME NERVEUX

- Système nerveux central et système nerveux périphérique
- Les trois classes de neurones

### PROTECTION ET APPROVISIONNEMENT DU CERVEAU

- Cellules gliales, méninges, liquide cerebro-spinal, barrière hémato-encéphalique
- Dépendance du cerveau envers l'apport d'O<sub>2</sub> et de glucose

### GÉNÉRALITÉS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

#### CORTEX CÉRÉBRAL

- Structure du cortex
- Perception sensorielle
- Contrôle de la motricité
- Capacité langagière
- Aires d'association
- Spécialisation cérébrale

#### NOYAUX DE LA BASE, THALAMUS ET HYPOTHALAMUS

#### SYSTÈME LIMBIQUE ET SES RELATIONS FONCTIONNELLES AVEC LE CORTEX

- Système limbique
- Emotions, comportements
- Mémoire

#### CERVELET

#### TRONC CÉRÉBRAL

- Constituants et fonctions du tronc cérébral
- Conscience, cycle veille-sommeil

#### MOELLE ÉPINIÈRE

- Anatomie de la moelle épinière
- Réflexes spinaux

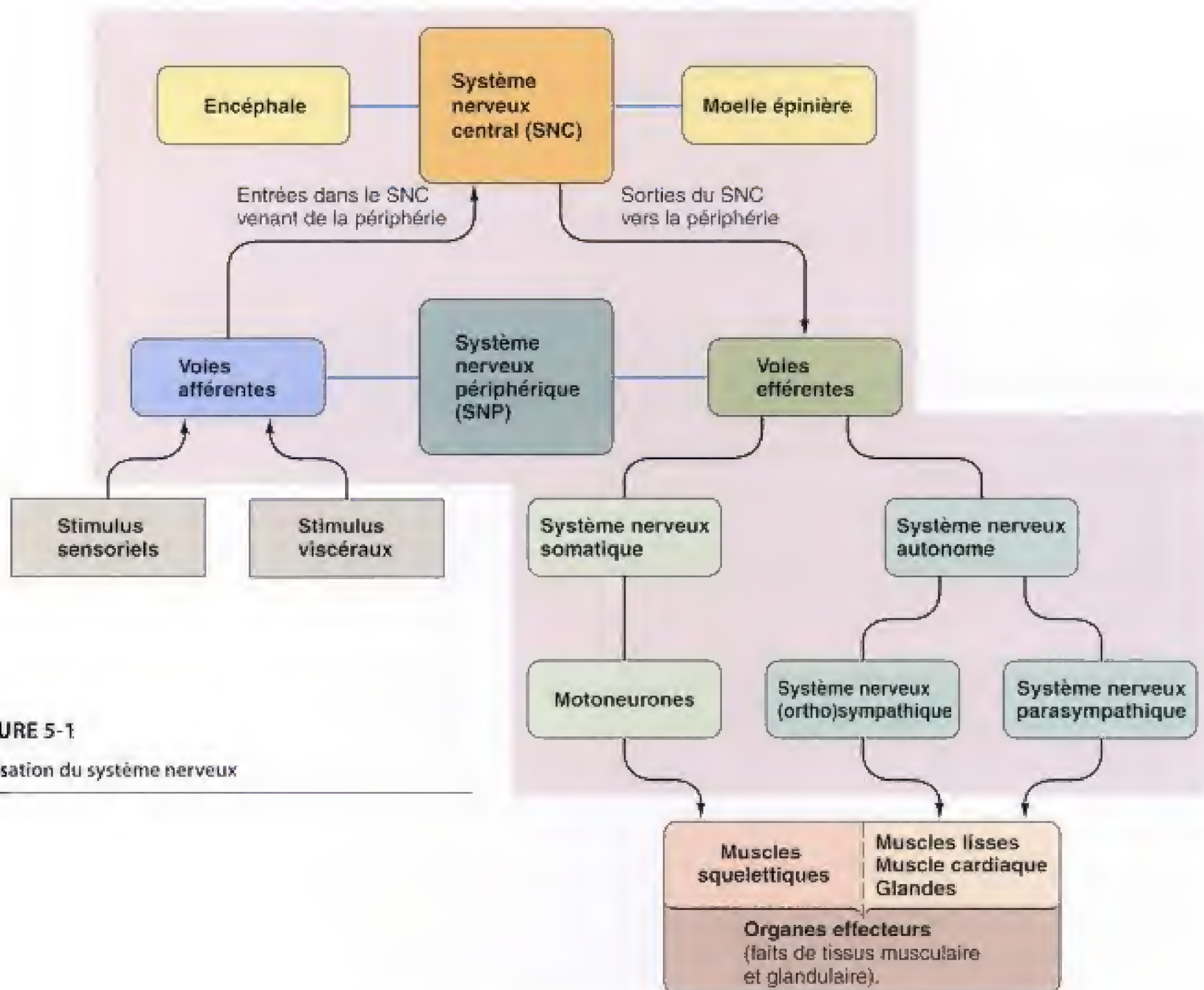
Le comportement de l'être humain dépend de l'activité organisée et complexe de neurones individuels. Beaucoup des ensembles de neurones dont dépendent des fonctions vitales comme la respiration sont semblables chez tous les individus. Par contre, il existe à l'évidence de subtiles différences dans le fonctionnement intégré des neurones entre un compositeur de talent et celui qui est incapable de chanter juste, ou entre un génie des mathématiques et quelqu'un qui a du mal à faire une division portant sur de grands nombres. Certaines différences du système nerveux entre les individus sont de nature génétique. Mais pour le reste, elles sont liées à l'influence de l'expérience et du monde extérieur. Au cours du développement, selon le programme génétique du système nerveux immature, il y a formation d'un excès de neurones et de synapses. Selon les stimuli extérieurs et l'importance de l'utilisation qui en est faite, certains circuits de neurones persistent, sont consolidés voire même renforcés alors que d'autres sont éliminés.



Un exemple illustratif est celui de l'amblyopie (vue paresseuse). Si le moins performant des deux yeux n'est pas soumis à des stimuli adéquats à un moment critique du développement, il va cesser presque complètement et définitivement d'être fonctionnel. La structure de cet œil « aveugle » est absolument normale ; ce sont les connexions neuronales dans les voies visuelles du cerveau qui sont défectueuses. Si par contre l'œil dominant est masqué, l'œil le moins performant, qui est forcé à travailler pendant cette période critique, restera fonctionnel.

Au cours du développement du système nerveux il y a de nombreux cas où « l'usage crée la fonction ». Une fois le système nerveux mature, des modifications continuent à y prendre place sous l'effet de l'apprentissage lié à l'ensemble des expériences vécues par un individu donné. Par exemple, lire cette page modifie d'une certaine façon l'activité neuronale de sorte que l'information qu'elle contient soit stockée en mémoire, tout au moins peut-on l'espérer.





● FIGURE 5-1

Organisation du système nerveux

## ORGANISATION DU SYSTÈME NERVEUX

### ■ Le système nerveux est organisé en système nerveux central et système nerveux périphérique

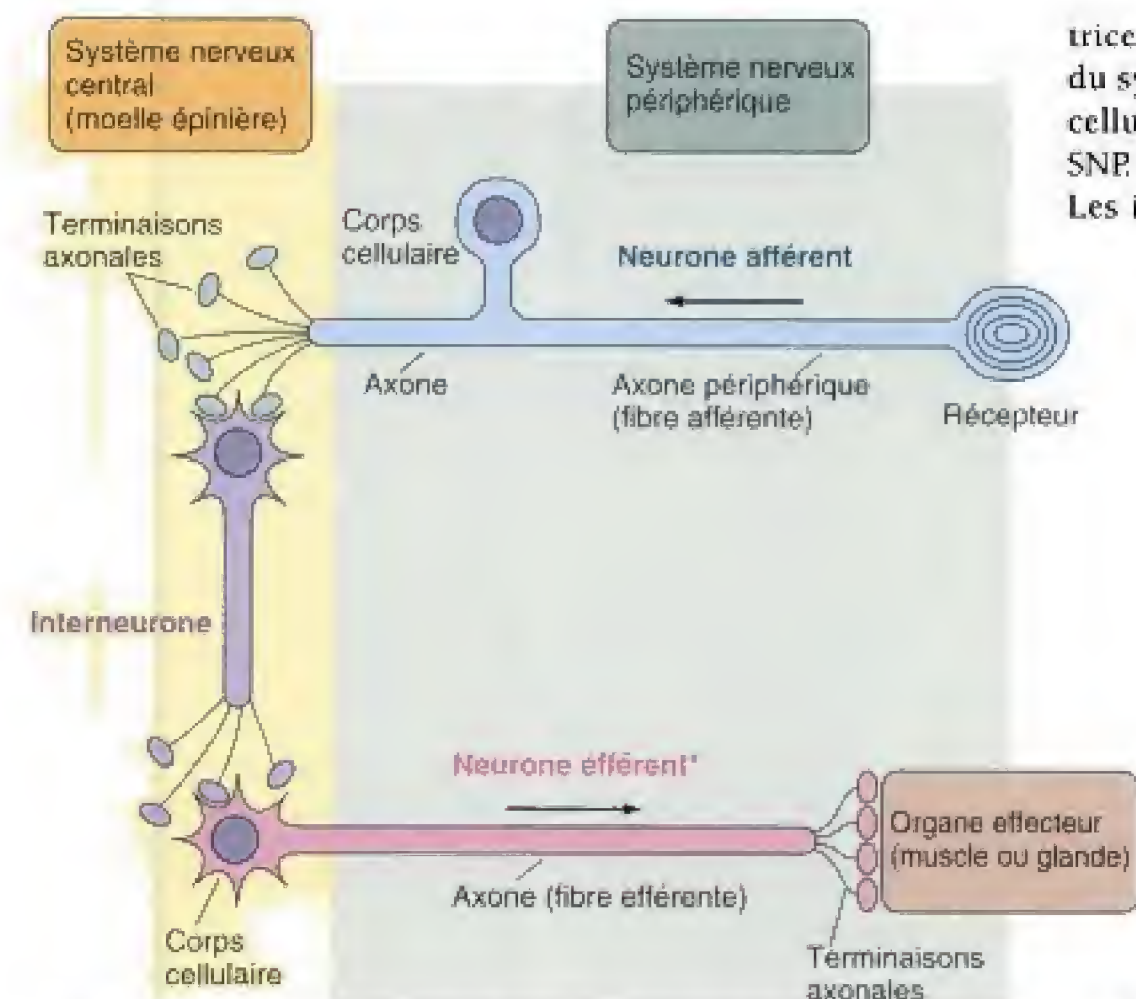
Le système nerveux central (SNC) comprend l'encéphale et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP) comprend les nerfs par où circule l'information entre le SNC et le reste de l'organisme (la périphérie) (● figure 5-1). Le SNP est subdivisé en voies afférente et efférente. La voie afférente (du latin *affere*, apporter), conduit l'information vers le SNC le renseignant sur l'environnement extérieur et lui fournissant des rapports d'activité sur les fonctions internes qu'il contrôle. Les instructions émises par le SNC sont transmises par la voie efférente (du latin *effere*, porter hors), aux organes effecteurs, les muscles et les glandes qui exécutent les ordres. Le système nerveux efférent est subdivisé en système nerveux somatique qui est formé par les motoneurones innervant les muscles squelettiques et en système nerveux autonome qui innerve les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes. Ce dernier comprend le système parasympathique et le système sympathique qui l'un comme l'autre innervent la plupart des organes soumis à l'action du système nerveux autonome.

Il faut bien comprendre que ces diverses subdivisions du système nerveux font partie intégrante d'un même système ; il s'agit d'une classification fondée sur la structure, le siège et les fonctions des différents composants du système nerveux.

### ■ Il y a trois catégories de neurones : neurones afférents, neurones efférents et interneurones

Ces trois catégories sont les neurones afférents, les neurones efférents et les interneurones. La voie afférente du système nerveux est faite de neurones *afférents* dont la forme est différente de celle des neurones efférents et des interneurones (● figure 5-2). L'extrémité périphérique d'un neurone afférent est elle-même un récepteur sensoriel (ou forme une synapse avec une cellule réceptrice spécialisée, NdT) qui donne naissance au potentiel d'action en réponse à un stimulus particulier (le terme de récep-





\* La voie efférente du système nerveux autonome comporte deux neurones en série entre le SNC et les organes périphériques.

## ● FIGURE 5-2

Structure et localisation des trois catégories fonctionnelles de neurones.

teur appliqué à la partie sensible au stimulus d'un neurone afférent ne doit pas prêter à confusion avec les récepteurs de liaison aux messagers chimiques qui se trouvent sur toutes les membranes cellulaires). Le corps cellulaire, qui ne porte pas de dendrites et ne reçoit pas d'entrées présynaptiques, est situé dans des ganglions sensitifs près du SNC notamment de la moelle épinière. Un long axone périphérique (en réalité une longue dendrite unique) couramment appelé fibre afférente unit l'extrémité réceptrice au corps cellulaire qui émet l'axone proprement dit qui pénètre dans le SNC où il diverge et forme des synapses avec d'autres neurones. Le potentiel d'action, né de l'extrémité réceptrice en réponse au stimulus se propage le long de l'axone périphérique puis de l'axone proprement dit jusqu'au SNC où il diffuse l'information concernant le stimulus qui lui a donné naissance. Les neurones afférents sont donc situés en majeure partie dans le système nerveux périphérique ; une partie de l'axone seulement est située dans le SNC où le signal qu'il porte est relayé.

Les neurones efférents sont également situés en grande partie dans le système nerveux périphérique (● figure 5.2). Leur corps cellulaire, sur lequel convergent de multiples entrées synaptiques qui influent sur le message qu'ils envoient aux organes effecteurs, est situé dans le SNC. Leur axone (fibre efférente) sort du SNC, chemine jusqu'aux muscles ou aux glandes dont il cause la réponse au message provenant de l'activité intégratrice du neurone.

Il y a deux neurones en série dans le cas du système nerveux autonome, le premier ayant son corps cellulaire dans le SNC, le second situé entièrement dans le SNP.

Les interneurones sont entièrement situés à l'intérieur du SNC. On estime qu'il y a 100 millions d'interneurones dans la SNC humain. Ils ont deux fonctions principales. Premièrement, comme leur nom le suggère, ils sont situés entre les neurones afférents et les neurones efférents et jouent un rôle important dans la mise en œuvre de réponses périphériques résultant d'informations sensorielles en provenance de la périphérie. À titre d'exemple, des interneurones recevant par des neurones afférents l'information du contact du doigt avec un objet brûlant relaient le signal aux neurones efférents innervant les muscles qui causent par réflexe le retrait de la main. Plus l'action est complexe, plus nombreux sont les interneurones mis en jeu pour analyser l'information sensitive et la réponse efférente. Deuxièmement, de multiples interneurones interconnectés entre eux sont en jeu dans les fonctions complexes du cerveau, pensée, émotions, mémoire, créativité, intelligence, motivation, etc. Mais il s'agit là des activités les moins bien comprises du système nerveux.

Après cette brève introduction aux catégories de neurones et à leur place dans le système nerveux, le reste du chapitre est consacré au système nerveux central, les deux composants du système nerveux périphérique étant traités dans les deux chapitres suivants.

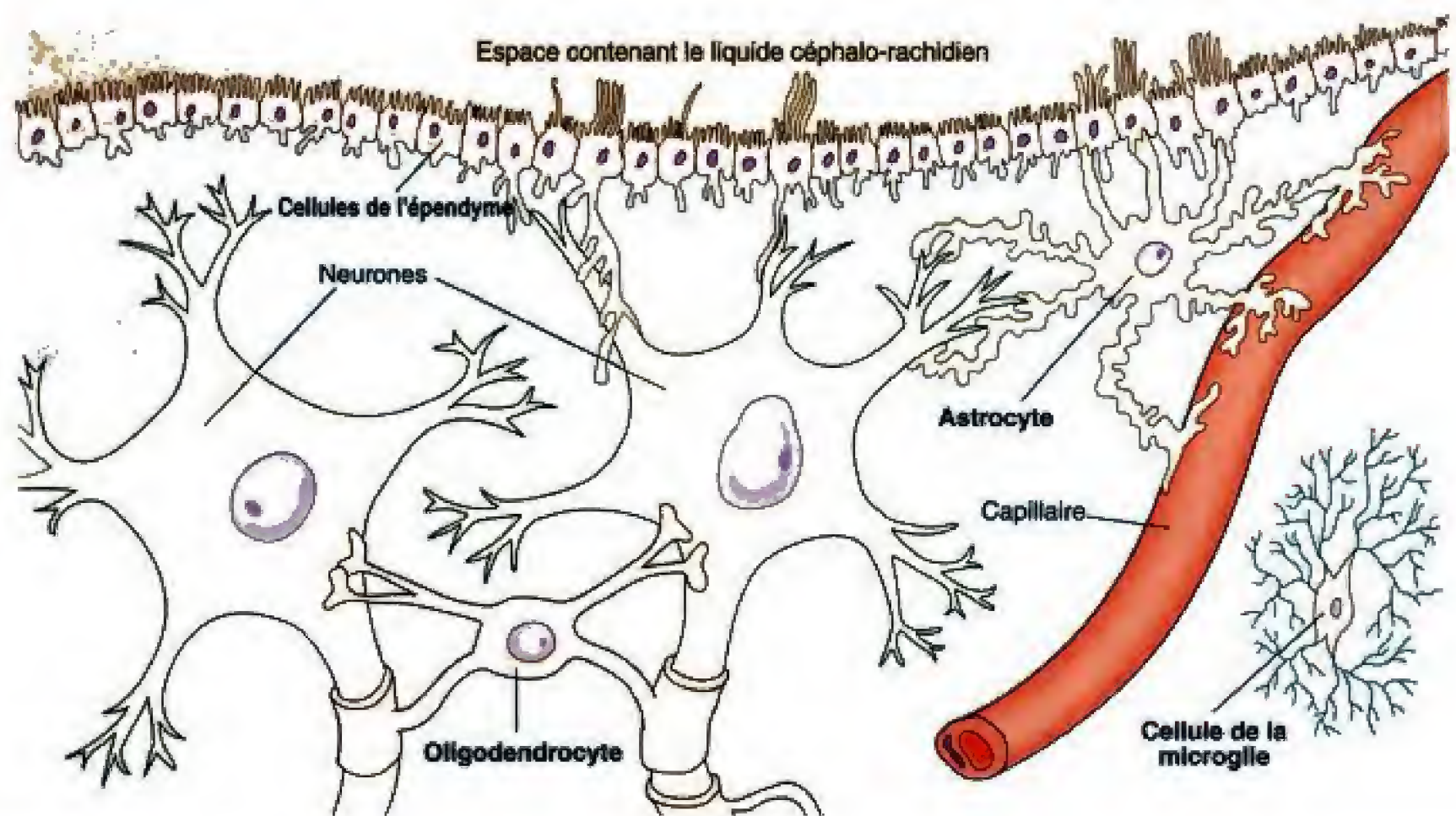
## PROTECTION ET APPROVISIONNEMENT DU CERVEAU

Environ 90 % des cellules situées dans le SNC ne sont pas des neurones mais sont des cellules de la névroglie ou cellules gliales. Malgré leur grand nombre, elles n'occupent guère plus de la moitié du volume de l'encéphale parce qu'elles n'ont pas autant de ramifications que les neurones.

### ■ La névroglie est le support des interneurones et soutient leurs activités métaboliques et fonctionnelles

À la différence des neurones les cellules gliales ne génèrent et ne conduisent pas d'influx nerveux. Cependant, elles communiquent entre elles et avec les neurones par le moyen de signaux chimiques. Pendant longtemps, après leur découverte au dix-neuvième siècle, elles ont été considérées comme des cellules de soutien passif des neurones. Dans la dernière décennie, on a réalisé l'importance des divers rôles de ces cellules. Elles maintiennent dans les limites étroites compatibles avec le fonctionnement neuronal optimal la composition du liquide extracellulaire spécialisé qui entoure les neurones. De plus elles modulent le fonctionnement synaptique et sont à l'heure actuelle considérées comme aussi importantes que les neurones dans l'apprentissage et la mémoire. Les rôles spécifiques des quatre grandes catégories de cellules gliales — astrocytes,





● FIGURE 5-3

Cellules gliales du système nerveux central. Les cellules gliales comportent les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie et les cellules de l'épendyme.

oligodendrocytes, cellules épendymaires et microglie sont les suivants (● figure 5-3).

### ASTROCYTES

Tirant leur nom de leur forme étoilée (astro vient d'*astrum*, astre) les astrocytes (● figure 5-4) sont les cellules gliales les plus abondantes. Ils remplissent plusieurs fonctions essentielles.

1. Comme un sorte de « glu » (gliale vient du grec *glaios*, glu) ils maintiennent l'organisation spatiale des neurones du SNC.
2. Ils servent d'étaï aux neurones pendant le développement du SNC et les guident dans la bonne direction.
3. Ils induisent les modifications anatomiques et fonctionnelles des petits vaisseaux de l'encéphale dont dépend la formation de la barrière hémato-encéphalique qui est une barrière très sélective entre le sang et l'encéphale décrite plus loin.
4. Ils sont importants pour la réparation des lésions cérébrales et la formation de cicatrices neurales.
5. Ils exercent une influence sur l'activité des neurotransmetteurs. Les astrocytes capturent le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs respectivement, interrompant ainsi leurs effets.
6. Les astrocytes retirent du LEC encéphalique les ions  $K^+$  en excès quand les possibilités de recyclage par la pompe  $Na^+-K^+$  sont dépassées. (Il faut se rappeler que  $K^+$  sort des neurones pendant la phase descendante du potentiel d'action ; cf. p. 78) ; en éliminant cet excès de  $K^+$  les astrocytes contribuent au maintien d'une concentration d'ions dans le LEC du cerveau propice à l'excitabilité neuronale.



● FIGURE 5-4

**Astrocytes** Remarquer la forme étoilée de ces deux astrocytes en culture cellulaire

7. On a montré récemment qu'il y a une communication bidirectionnelle par des signaux chimiques entre les astrocytes et les neurones. Cette communication bidirectionnelle est importante pour la transmission synaptique et le traitement de l'information dans le cerveau.



## OLIGODENDROCYTES

Les oligodendrocytes forment les gaines de myéline autour des axones dans le SNC. Un oligodendrocyte a plusieurs prolongements dont chacun s'enroule autour d'une section d'axone d'un interneurone pour former un manchon de myéline (cf. p. 84). Tardivement au cours de la vie fœtale, les oligodendrocytes commencent à sécréter des *facteurs inhibiteurs de la croissance nerveuse* comme celui qui a été identifié récemment et nommé *Nogo*. On pense que ces facteurs jouent le rôle de « barrière » empêchant les terminaisons des neurones de se tromper de direction. Les facteurs inhibiteurs de croissance des oligodendrocytes ont donc probablement un rôle important pour l'organisation de la structure complexe du SNC.



Par contre l'inhibition de la croissance est désavantageuse quand des axones ont été lésés dans le SNC et auraient besoin d'être réparés par exemple en cas de lésion grave de la moelle épinière. Les fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière ne se régénèrent pas d'où l'existence de séquelles définitives comme la paralysie et la perte de la sensibilité en dessous d'une lésion médullaire. Des recherches actuelles ont pour objectif de stimuler la réparation des neurones du SNC afin de réduire ces séquelles.

À l'opposé, les cellules de Schwann, qui sont les cellules formatrices de myéline du système nerveux périphérique, forment un tube de régénération et sécrètent un facteur de croissance nerveuse qui guide et stimule respectivement la repousse des axones endommagés à la condition que le corps cellulaire et les dendrites soient restés intacts (c'est-à-dire tant que le neurone est vivant). La régénération des fibres permet le retour de la sensibilité et de la motricité au bout d'un temps plus ou moins long mais ne se produit pas dans tous les cas de lésion nerveuse.

## MICROGLIE

Les cellules de la microglie sont les cellules de défense immunitaire du SNC. Ce sont des cellules phagocytaires apportées par le sang dans le tissu nerveux où elles restent en attente tant qu'elles ne sont pas activées par une affection ou une lésion. En pareil cas, elles deviennent mobiles, migrent vers la zone atteinte et en éliminent les envahisseurs ou des débris cellulaires. Les cellules de la microglie activées libèrent des substances chimiques qui attaquent leurs cibles pour les détruire.



On a de plus en plus de raisons de penser que la libération de ces substances par des cellules trop zélées de la microglie peut endommager des neurones qu'elles sont censées protéger, contribuant ainsi aux lésions neuronales insidieuses observées dans les accidents vasculaires cérébraux, la maladie d'Alzheimer, les démences et d'autres maladies neurodégénératives.

## CELLULES ÉPENDYMAIRES

Les cellules de l'épendyme tapissent les cavités pleines de liquide du SNC — ventricules cérébraux et canal de l'épendyme situé au centre de la moelle épinière. Les ventricules sont les quatre cavités situées à l'intérieur du cerveau et sont en continuité avec le canal de l'épendyme situé au centre de la moelle épinière. Les cellules de l'épendyme qui tapissent ces cavités contribuent à la formation du liquide céphalo-rachidien qui sera étudiée plus loin. On a identifié récemment un rôle complètement différent des cellules de l'épendyme : elles seraient des cel-

lules souches ayant le potentiel de donner naissance non seulement à des cellules gliales mais aussi à des neurones (cf. p. 6). L'opinion que de nouveaux neurones ne peuvent pas être formés dans le système nerveux mature était acceptée récemment encore. Mais la découverte que les cellules de l'épendyme soient de possibles précurseurs de nouveaux neurones fait penser que les possibilités de réparation du SNC sont plus importantes que ce que l'on croyait. À l'heure actuelle on n'a pas la preuve de réparation spontanée du cerveau après la perte de neurones consécutive à un traumatisme cérébral ou à une maladie neurodégénérative. Il semble que le processus de réparation ne se mette pas en route dans la plupart des régions du cerveau par suite du manque du « cocktail » approprié des facteurs chimiques stimulants. On espère qu'une meilleure connaissance des raisons pour lesquelles les cellules de l'épendyme restent dormantes et des moyens de les activer permettra de débloquer les mécanismes latents de réparation du cerveau.

## ■ Le fragile système nerveux central est bien protégé

Le système nerveux central est très fragile. Ceci, joint au fait que des cellules nerveuses lésées ne peuvent pas être remplacées puisque les neurones sont incapables de se diviser, rend nécessaire la protection efficace de ce tissu irremplaçable. Quatre défenses protègent le SNC :

1. Il est enclos dans des os protecteurs ; la boîte crânienne autour de l'encéphale, la colonne vertébrale autour de la moelle épinière.
2. Les méninges sont les trois feuillets protecteurs et nourriciers situés entre le tissu nerveux et l'enveloppe osseuse.
3. L'encéphale « flotte » dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La densité de celui-ci étant pratiquement la même que celle de l'encéphale, ce dernier est comme suspendu dans un environnement liquide. Le LCR joue donc le rôle d'un amortisseur qui empêche le cerveau de venir cogner contre la boîte crânienne en cas de déplacement brusque de la tête.
4. La barrière hémato-encéphalique, qui est très sélective, limite l'accès au SNC de matériaux véhiculés par le sang. Les échanges entre le sang et les tissus ont uniquement lieu à travers la paroi des plus petits vaisseaux, les capillaires.

Dans tout l'organisme les échanges entre le sang et le liquide interstitiel se font uniquement à travers la paroi des plus petits vaisseaux, les capillaires. La paroi de ceux-ci est faite d'une seule couche de cellules entre lesquelles il y a des pores qui permettent des échanges faciles partout ailleurs. Par contre les cellules de la paroi des capillaires cérébraux sont réunies par des jonctions étanches (cf. p. 48) qui s'opposent à tout passage entre elles. Les seuls échanges possibles se font à travers les cellules et sont très sélectifs et étroitement contrôlés. Ainsi le passage de substances entre les cellules est empêché par des structures anatomiques et le passage à travers elles est limité par des propriétés fonctionnelles. Ensemble ceci forme la barrière hémato-encéphalique. En limitant et contrôlant les échanges entre le sang et le cerveau, cette barrière hémato-encéphalique protège le tissu nerveux des variations de la composition chimique du sang. Par exemple, la concentration des ions  $K^+$  dans le milieu extracellulaire de l'encéphale est peu modifiée même en cas de doublement de cette concentration dans le sang. La barrière hémato-encéphalique



La cause la plus fréquente de lésion du cerveau est l'accident vasculaire cérébral (AVC). Quand un vaisseau sanguin cérébral est rompu ou obstrué par un caillot, le tissu cérébral qu'il irrigue ne reçoit plus d'approvisionnement vital en  $O_2$  et en glucose. Il en résulte la lésion et, habituellement, la mort du tissu nerveux correspondant. On a réalisé récemment que les lésions nerveuses - et, par conséquent, la perte fonctionnelle résultante - s'étendent au-delà de la zone privée de sang par suite d'effets neurotoxiques causant la mort de cellules voisines. Tandis que les cellules de la zone privée de sang meurent par nécrose (mort cellulaire non programmée), les cellules voisines condamnées meurent par apoptose (suicide cellulaire délibéré ; cf. p. 100). Les cellules initialement privées d' $O_2$  libèrent en excès du glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur courant. La libération de petites quantités de glutamate ou d'autres neurotransmetteurs est un moyen chimique de la communication entre les cellules cérébrales. Le glutamate produit en excès par les cellules initialement lésées a un effet toxique ; il se lie aux neurones voisins et les excite de façon excessive. Plus précisément, il se lie à des récepteurs excitateurs, les

récepteurs NMDA qui fonctionnent comme des canaux  $Ca^{2+}$ . Du fait de cette excitation « toxique » ces canaux restent ouverts trop longtemps, ce qui permet l'entrée excessive de  $Ca^{2+}$  dans les neurones. L'augmentation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire déclenche l'autodestruction de ces cellules. Durant ce processus il y a production de radicaux libres nocifs pour les cellules (cf. p. 536). On pense que les lésions sont aggravées par l'extension du signal d'apoptose  $Ca^{2+}$  des cellules mourantes aux cellules voisines par des jonctions communicantes, les conduits permettant la libre diffusion de  $Ca^{2+}$  et d'autres ions de petite taille de cellule à cellule. C'est ainsi que de plus en plus de neurones deviennent des victimes. Ainsi la majorité des neurones qui meurent au cours d'un AVC sont des cellules qui ne sont pas intéressées par la lésion initiale mais qui se suicident en réponse à la réaction en chaîne déclenchée par la libération excessive de glutamate à l'endroit de la privation initiale en  $O_2$ . Il y a encore une dizaine d'années les médecins n'avaient aucun moyen d'éviter la perte de neurones suivant un AVC d'où les séquelles en grande partie imprévisibles. Le traitement

se bornait à la rééducation. Grâce à la connaissance des facteurs de mort neuronale acquise récemment, on a cherché comment s'opposer à l'effet « domino » tueur des neurones. Le but est, évidemment, de limiter l'étendue des lésions neuronales de façon à minimiser ou même à prévenir les séquelles par exemple la paralysie. Au début des années 1990, on a commencé à utiliser des substances fibrinolytiques (dissolvant les caillots) au cours des trois premières heures de l'AVC afin de rétablir le passage du sang dans le vaisseau obstrué. Ce furent les premiers médicaments employés pour traiter les AVC. De nouvelles méthodes, qui ont pour objectif d'empêcher les cellules proches de mourir par suite de l'effet toxique du glutamate, sont à l'étude. Il s'agit notamment du blocage des récepteurs NMDA, qui sont à l'origine de la chaîne d'événements mortels déclenchée par le glutamate, de façon à interrompre la voie de l'apoptose, et des jonctions communicantes qui permettent le passage du message mortel  $Ca^{2+}$  vers les cellules voisines. Ces méthodes sont prometteuses dans le traitement des AVC qui sont la cause la plus fréquente d'invalidité chez l'adulte et la troisième cause de mort aux États-Unis.

réduit aussi le risque de passage dans le SNC depuis le sang de substances chimiques potentiellement nocives ou de microorganismes. Le revers de la médaille est que cette barrière s'oppose au passage de nombreux médicaments utiles pour le traitement de maladies du SNC.

### ■ Le SNC a besoin de l'apport continu par le sang de glucose et d'oxygène

Plus que n'importe quel autre tissu, le SNC dépend étroitement de l'apport continu de sang. À la différence d'autres tissus capables de recourir au moins brièvement au métabolisme anaérobie pour la production d'ATP (cf. p. 26), le cerveau ne peut en produire qu'en présence d' $O_2$ . En outre, à la différence d'autres tissus qui peuvent utiliser d'autres sources d'énergie que le glucose, le cerveau n'utilise normalement que celui-ci dont il ne possède pas de stock. De ce fait le cerveau dépend strictement de l'apport continu par le sang d' $O_2$  et de glucose. En cas de manque d' $O_2$  pour plus de 4 à 5 minutes ou de glucose pour plus

de 10 à 15 minutes, le cerveau est lésé de façon définitive. La cause la plus courante d'apport insuffisant de sang au cerveau est l'accident vasculaire cérébral (cf. l'encadré ► En plus de l'essentiel).

## GÉNÉRALITÉS SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Le système nerveux central comporte l'encéphale et la moelle épinière. On estime qu'il y a environ 100 milliards de neurones dans le cerveau qui sont assemblés en réseaux complexes qui nous permettent : (1) de régler de façon inconsciente notre milieu intérieur ; (2) de ressentir des émotions ; (3) de contrôler volontairement nos mouvements ; (4) d'être conscients de notre corps et de notre environnement et (5) de réaliser des processus cognitifs supérieurs comme la pensée et la mémoire. La cognition fait référence à ce qui a trait à la connaissance comme la conscience et le jugement.



Aucune région du cerveau ne fonctionne indépendamment des autres car les neurones sont disposés en réseaux dans lesquels ils communiquent par des signaux électriques et des moyens chimiques. Cependant les neurones coopérant dans une activité commune sont en général situés dans une même région. Quoique le cerveau fonctionne comme un tout, il est organisé en différentes régions qui peuvent être distinguées à partir de critères anatomiques et fonctionnels et de l'évolution. Voici la classification que nous emploierons (▲ tableau 5-1, pp. 116-117) :

1. Tronc cérébral
2. Cervelet
3. Prosencéphale
  - a. Diencephale
    - (1) Hypothalamus
    - (2) Thalamus
  - b. Hémisphères cérébraux
    - (1) Noyaux gris centraux
    - (2) Cortex cérébral

L'ordre dans lequel ces régions sont énumérées est fondé à la fois sur leur siège (de bas en haut) et sur leur complexité et leur sophistication (du niveau le plus ancien et le moins spécialisé au plus récent et plus spécialisé).

Un système nerveux primitif comporte relativement peu d'interneurones intercalés entre les neurones afférents et efférents. Au cours de l'évolution, le système des interneurones s'est développé progressivement, établissant de plus en plus de connexions et se concentrant à l'extrémité céphalique du système nerveux pour former le cerveau ; des formations cérébrales

plus récentes se sont ajoutées aux formations primitives plus anciennes. Le cerveau humain est à l'apogée de l'évolution.

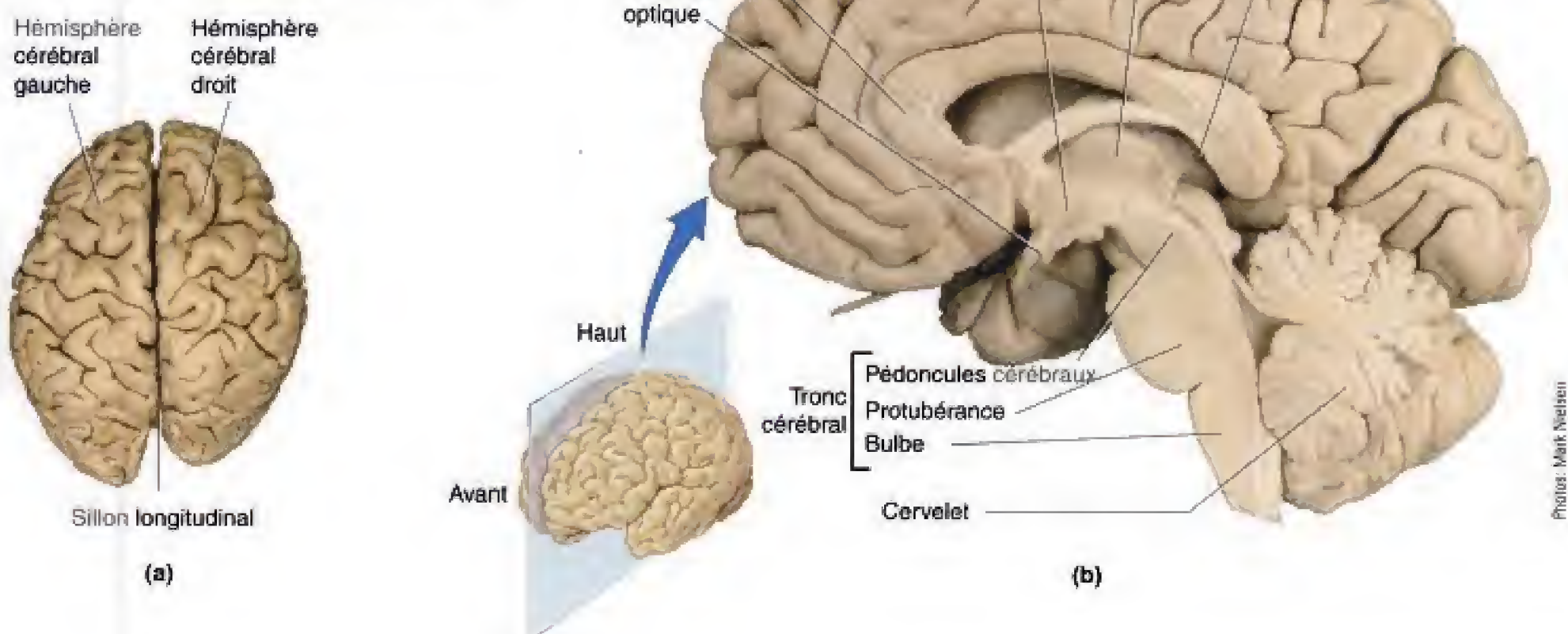
Le *tronc cérébral*, la plus ancienne et la moins volumineuse des régions de l'encéphale, est dans le prolongement de la moelle épinière (▲ tableau 5-1 et ● figure 5-5b). Il comporte les pédoncules cérébraux, la protubérance et le bulbe rachidien. Il contrôle beaucoup de fonctions vitales comme la respiration, la circulation et la digestion qui sont communes à de nombreux vertébrés moins évolués. Ces fonctions sont souvent appelées « végétatives » parce qu'elles correspondent à la persistance de fonctions vitales malgré la perte de fonctions supérieures du cerveau et avec l'aide de palliatifs comme l'alimentation par voie veineuse, le sujet étant totalement inconscient.

Le *cervelet* est situé en arrière de la partie haute du tronc cérébral. Son rôle est essentiellement le maintien de la position du corps dans l'espace et la coordination inconsciente de la motricité. Il a aussi un rôle important dans l'apprentissage d'activités motrices demandant de la dextérité comme certains gestes sportifs. Le *diencephale* est au-dessus du tronc cérébral et est constitué de différentes régions : l'*hypothalamus* qui contrôle de nombreuses fonctions homéostatiques responsables de la stabilité du milieu intérieur, et le *thalamus* siège du traitement élémentaire d'informations sensibles.

Au-dessus de ces régions « inférieures » de l'encéphale se trouve le *cerveau* proprement dit qui est d'autant plus volumineux et convoluté (c'est-à-dire fait de circonvolutions séparées par des sillons) que l'on a affaire à une espèce vertébrée supérieure. Le cerveau est très développé dans l'espèce humaine où il représente environ 80 % du poids de l'encéphale. La couche

#### ● FIGURE 5-5

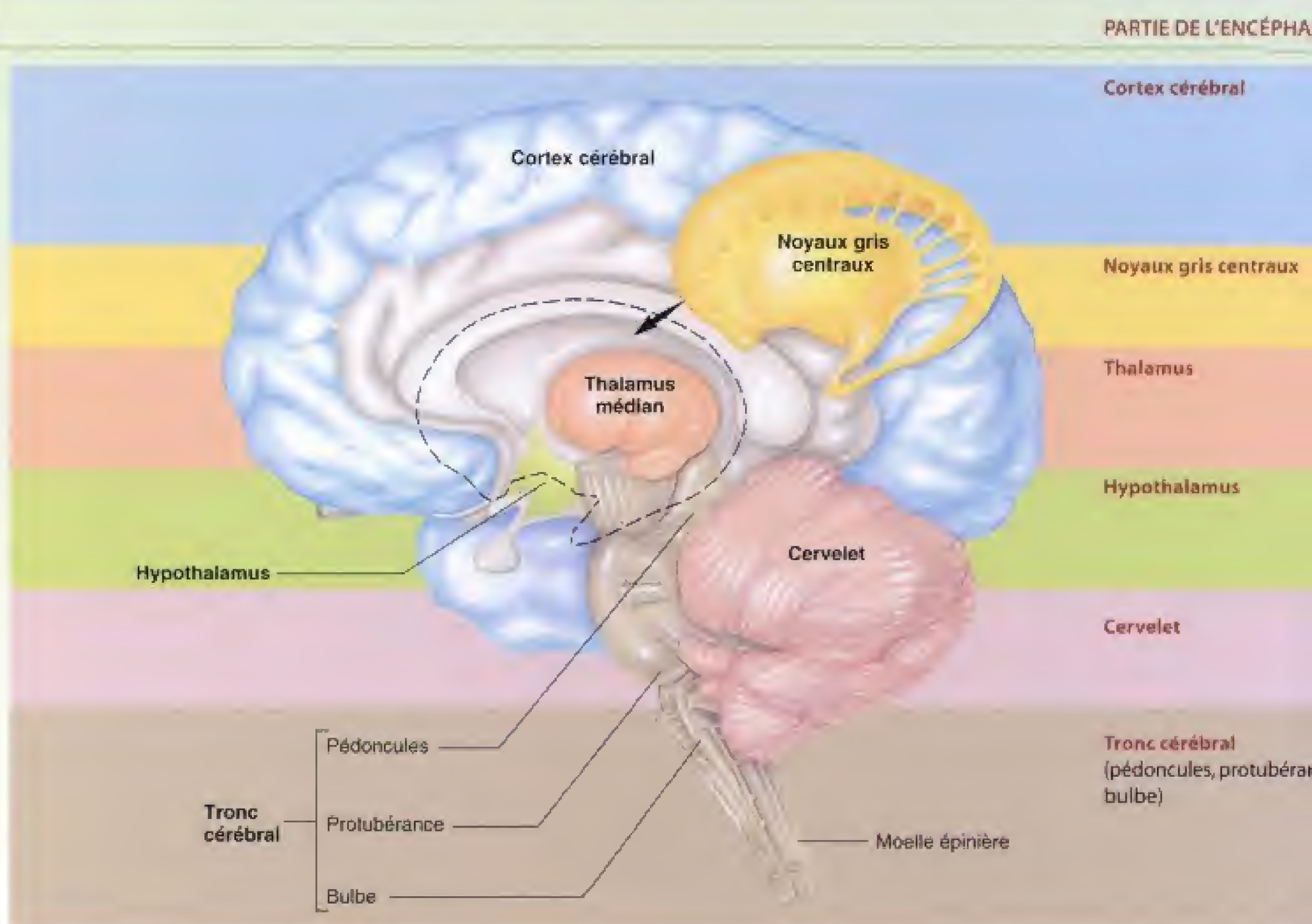
Cerveau d'un cadavre humain. a) Vue dorsale par au-dessus. Le sillon longitudinal divise le cerveau en hémisphères droit et gauche. b) Moitié droite de l'encéphale vu par sa face interne. Toutes les principales régions de l'encéphale sont visibles à partir de cette face interne et médiane. Le corps calleux forme un pont nerveux entre les deux hémisphères cérébraux.





▲ TABLEAU 5-1

Vue d'ensemble des principales parties de l'encéphale et de leurs fonctions



externe des hémisphères cérébraux forme le *cortex cérébral* et recouvre une région profonde où sont situés les *noyaux gris centraux*. La myriade de convolutions du cortex cérébral lui donne l'aspect d'une noix (● figure 5-5a). Chez les mammifères inférieurs le cortex cérébral est lisse. Sans ces replis le cortex du cerveau humain couvrirait une surface trois fois plus grande et ne formerait pas une couverture bien ajustée autour des structures sous-jacentes. La circuiterie nerveuse supplémentaire située dans le cortex humain très développé est responsable des capacités uniques qui caractérisent l'espèce humaine. Le cortex cérébral a un rôle clé dans les fonctions les plus évoluées du système nerveux comme le déclenchement du mouvement volontaire, les sensations fines, la pensée, le langage, la personnalité et ce que nous englobons sous le nom d'intelligence et de raison. C'est la plus complexe des zones d'intégration de l'encéphale.

Toutes les régions du cerveau sont étudiées dans les pages suivantes, en allant du niveau supérieur, le cortex cérébral au niveau inférieur, la moelle épinière.

## CORTEX CÉRÉBRAL

Le **cerveau** est de loin la partie la plus volumineuse de l'encéphale ; il est fait de deux moitiés, les **hémisphères cérébraux** droit et gauche qui sont réunis par le **corps calleux**, une formation épaisse par où passent environ 300 millions d'axones allant d'un hémisphère à l'autre (● figure 5-5b et aussi ● figure 5-12, p. 124). Le corps calleux est une « autoroute de l'information ». Les deux hémisphères échangent et coopèrent en permanence grâce à cette voie de communication.



## PRINCIPALES FONCTIONS

- Perception sensorielle
- Contrôle volontaire des mouvements
- Langage
- Traits de personnalité
- Fonctions mentales supérieures comme la pensée, la mémoire, la prise de décisions, la créativité, la conscience
- Inhibition du tonus musculaire
- Coordination des mouvements soutenus lents
- Suppression des mouvements parasites
- Relais de toutes les entrées synaptiques
- Sensations brutes
- Un certain degré de conscience
- Rôle dans le contrôle de la motricité
- Régulation de nombreuses fonctions homéostatiques, par exemple de la température, de la soif, de la production d'urine, de la prise alimentaire
- Lien important entre les systèmes nerveux et endocrines
- Rôle important dans les émotions et les comportements émotionnels élémentaires
- Maintien de l'équilibre
- Renforcement du tonus musculaire
- Coordination et planification de l'activité motrice précise volontaire
- Origine de la plupart des nerfs crâniens
- Siège des centres nerveux de la respiration, de la circulation et de la digestion
- Contrôle des réflexes de posture et d'équilibre
- Réception et intégration des messages venant de la moelle épinière ; réaction d'éveil et vigilance du cortex cérébral
- Rôle dans le cycle veille-sommeil

## ■ Les hémisphères cérébraux sont faits d'une couche périphérique de matière grise entourant de la substance blanche

Chaque hémisphère est constitué par une coquille périphérique de *substance grise*, le cortex cérébral, enveloppant la masse épaisse de la *substance blanche* (● figure 5-13 p. 125). Dans la profondeur de la substance blanche est située une autre région de substance grise qui forme les noyaux gris centraux. Dans tout le SNC, la substance grise est essentiellement constituée par de denses amas de corps cellulaires avec leurs dendrites et aussi par de nombreuses cellules gliales. La substance blanche est faite de faisceaux d'axones myélinisés et sa couleur est due aux graisses (lipides) de la myéline. On peut considérer la substance

grise comme les « ordinateurs du SNC » et la substance blanche comme les « câbles » qui les relient. L'intégration des entrées et l'élaboration des sorties ont lieu dans la matière grise grâce aux synapses. Les faisceaux de substance blanche transmettent des signaux entre les régions du cortex ou entre celui-ci et d'autres régions du SNC. Cette intégration est essentielle même pour des tâches élémentaires comme cueillir une fleur. Une région du cerveau est responsable de la vision de la fleur, une autre de la perception de son parfum et une troisième de la commande du mouvement. Des fonctions plus subtiles comme l'appréciation de la beauté de la fleur et l'envie de la cueillir sont très mal comprises, mais il est certain qu'elles mettent en jeu des fibres reliant entre elles différentes régions du cortex.

## ■ Les quatre paires de lobes cérébraux ont une spécialisation différente

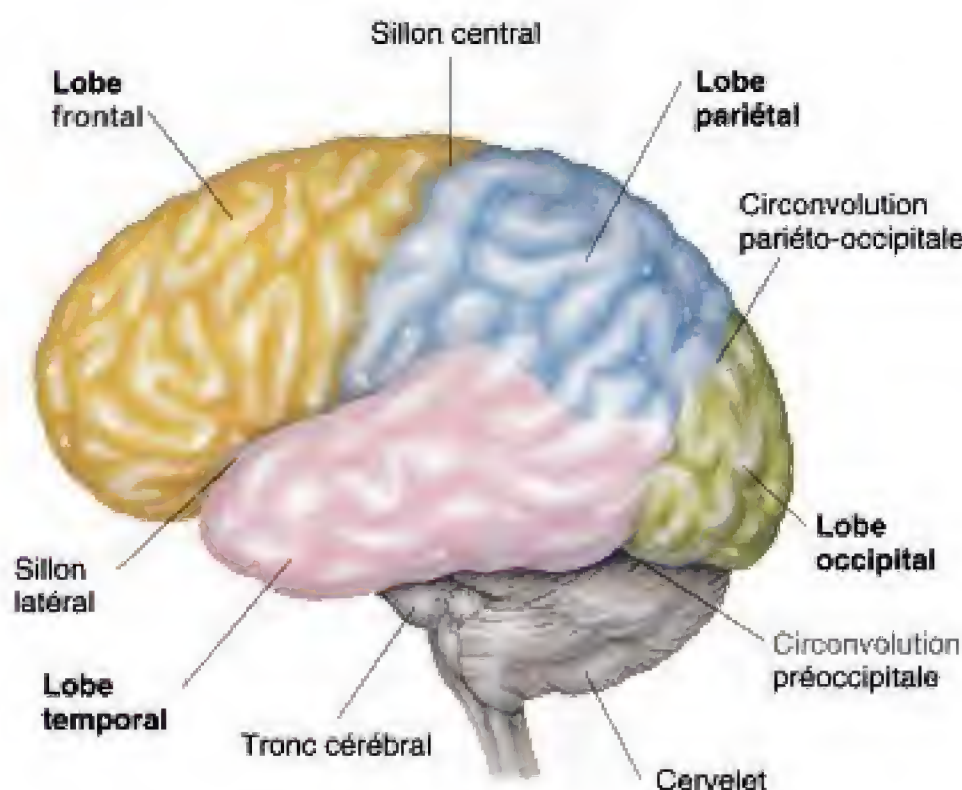
Nous allons maintenant envisager la situation des grandes aires fonctionnelles du cortex cérébral. Il faut avoir présent à l'esprit qu'aucune région de l'encéphale ne fonctionne isolément même si des activités particulières peuvent être attribuées à des régions données du cerveau. Chaque région reçoit et émet des messages qui dépendent d'interactions avec de nombreuses autres régions.

Les repères anatomiques de la cartographie du cortex sont des replis profonds qui divisent chaque hémisphère en quatre lobes principaux : *occipital*, *temporal*, *pariétal* et *frontal* (● figure 5-6). Il convient de se reporter à la carte fonctionnelle du cortex de la ● figure 5-7a tout au long de l'exposé des principales activités attribuées aux différentes régions de ces lobes.

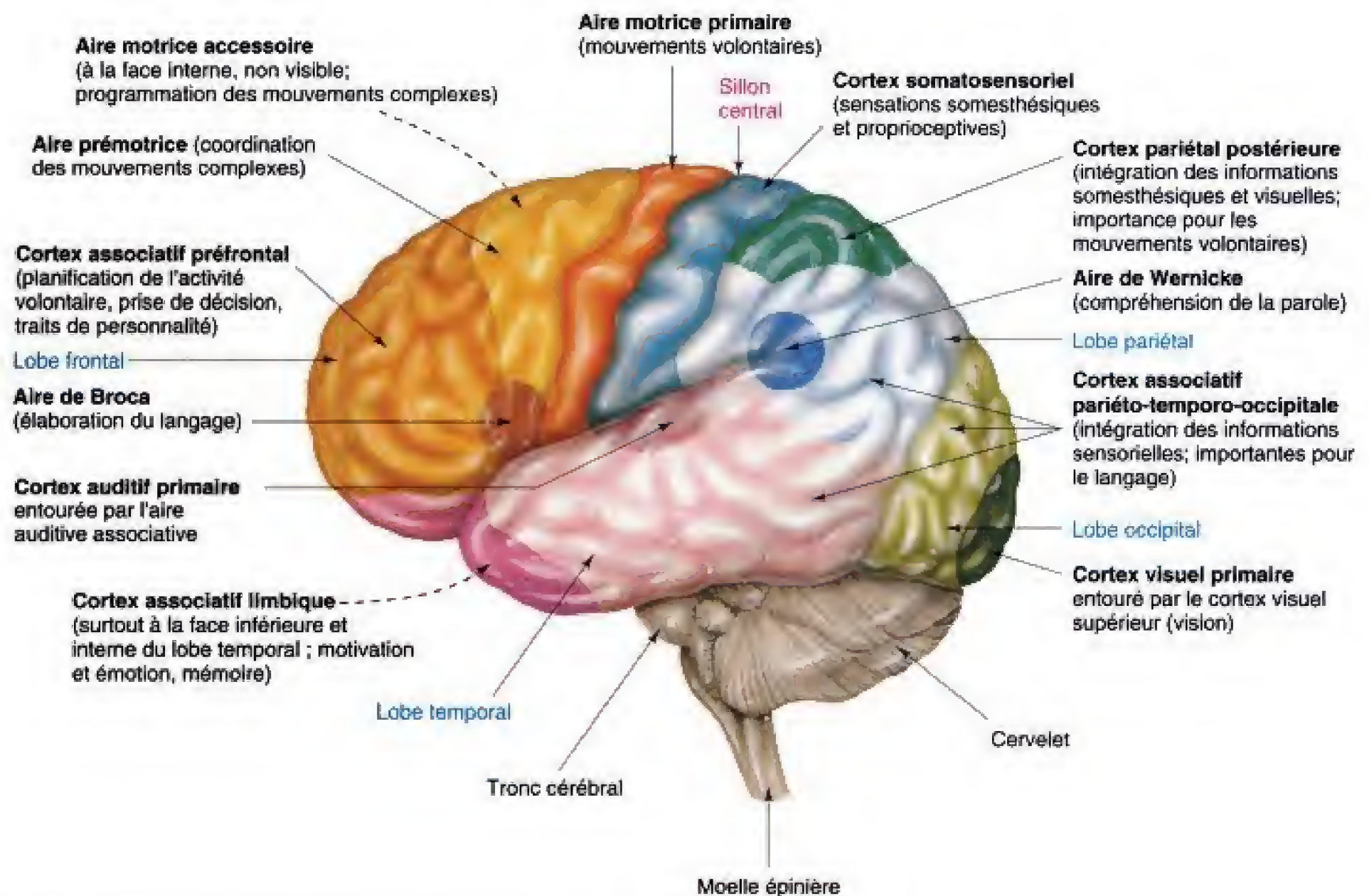
Les lobes occipitaux, qui sont situés en arrière (au dos de la tête) sont responsables du traitement initial des messages visuels.

### ● FIGURE 5-6

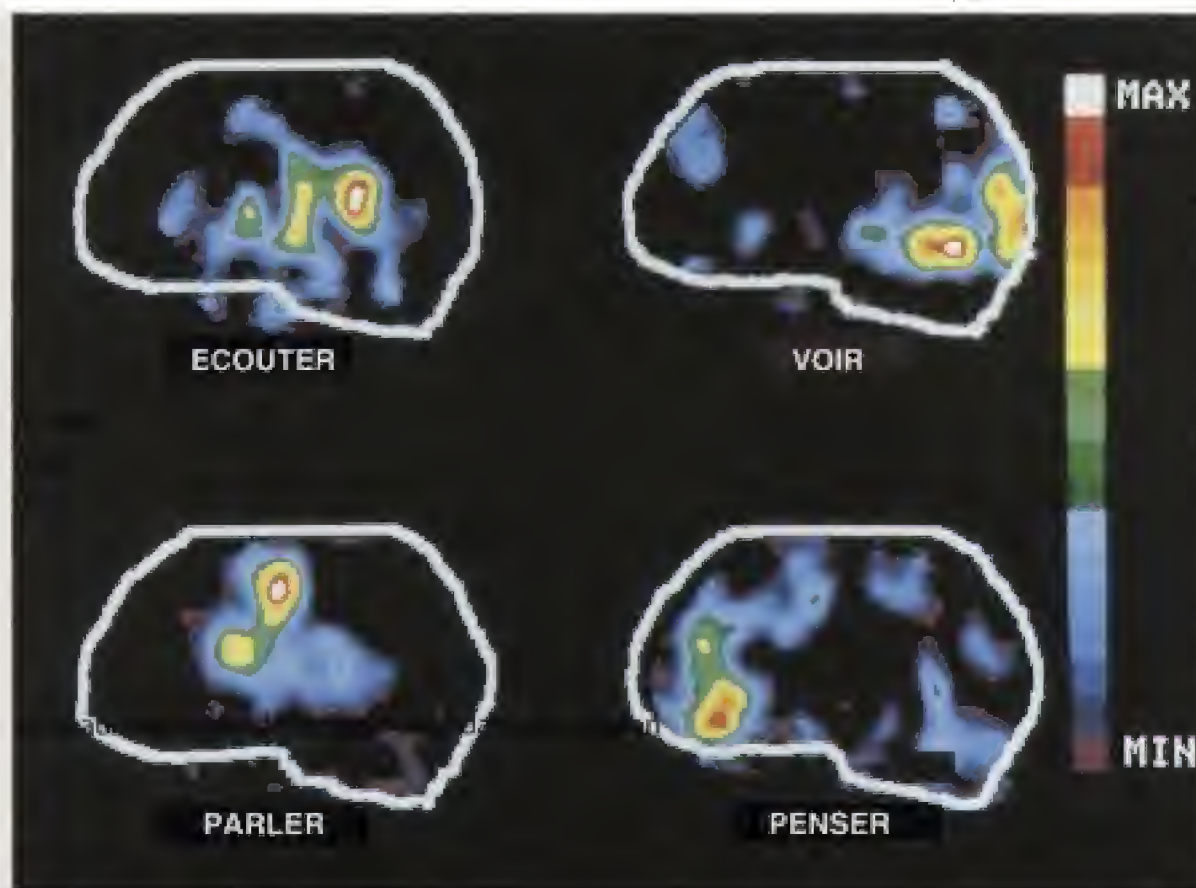
**Lobes cérébraux** Chaque hémisphère est divisé en lobes occipital, temporal, pariétal et frontal comme ceci est montré sur cette vue latérale schématique.







(a)



(b)

● **FIGURE 5-7**

**Aires fonctionnelles du cortex cérébral.**

a) Différentes régions du cortex cérébral sont les sables primordiaux de différents aspects du travail système nerveux comme cela est indiqué sur cette vue latérale schématique du cerveau. b) Différentes aires cérébrales « s'allument » en tomographie par émission de positrons (TEP) au cours de l'exécution de tâches différentes. La TEP est sensible à l'importance du débit sanguin dans les différentes aires du cerveau dont l'activité augmente, les neurophysiologistes peuvent se servir de la TEP pour « prendre une photo » du cerveau au travail lors de l'accomplissement de tâches particulières.

Courtesy of Washington University School of Medicine, St. Louis

Les lobes temporaux, situés latéralement (sur le côté de la tête) sont responsables du traitement initial des messages sonores (● figure 5-7a et b). Les fonctions de ces régions seront étudiées plus en détail avec la vision et l'audition.

Les lobes pariétaux et les lobes frontaux forment la partie supérieure du cerveau et sont séparés par un repli profond, le sillon central qui descend presque verticalement à la partie moyenne de la face latérale de chaque hémisphère. De chaque



côté le lobe pariétal est en arrière du sillon central et le lobe frontal en avant de lui. Les lobes pariétaux ont essentiellement pour rôle de recevoir et de traiter les messages sensoriels. Les lobes frontaux ont trois fonctions principales : (1) activité motrice volontaire ; (2) capacité langagière et (3) élaboration de la pensée. Nous allons maintenant étudier le rôle des lobes pariétaux dans la perception sensorielle puis nous passerons à l'étude des fonctions des lobes frontaux.

## ■ Les lobes pariétaux traitent les informations sensorielles.

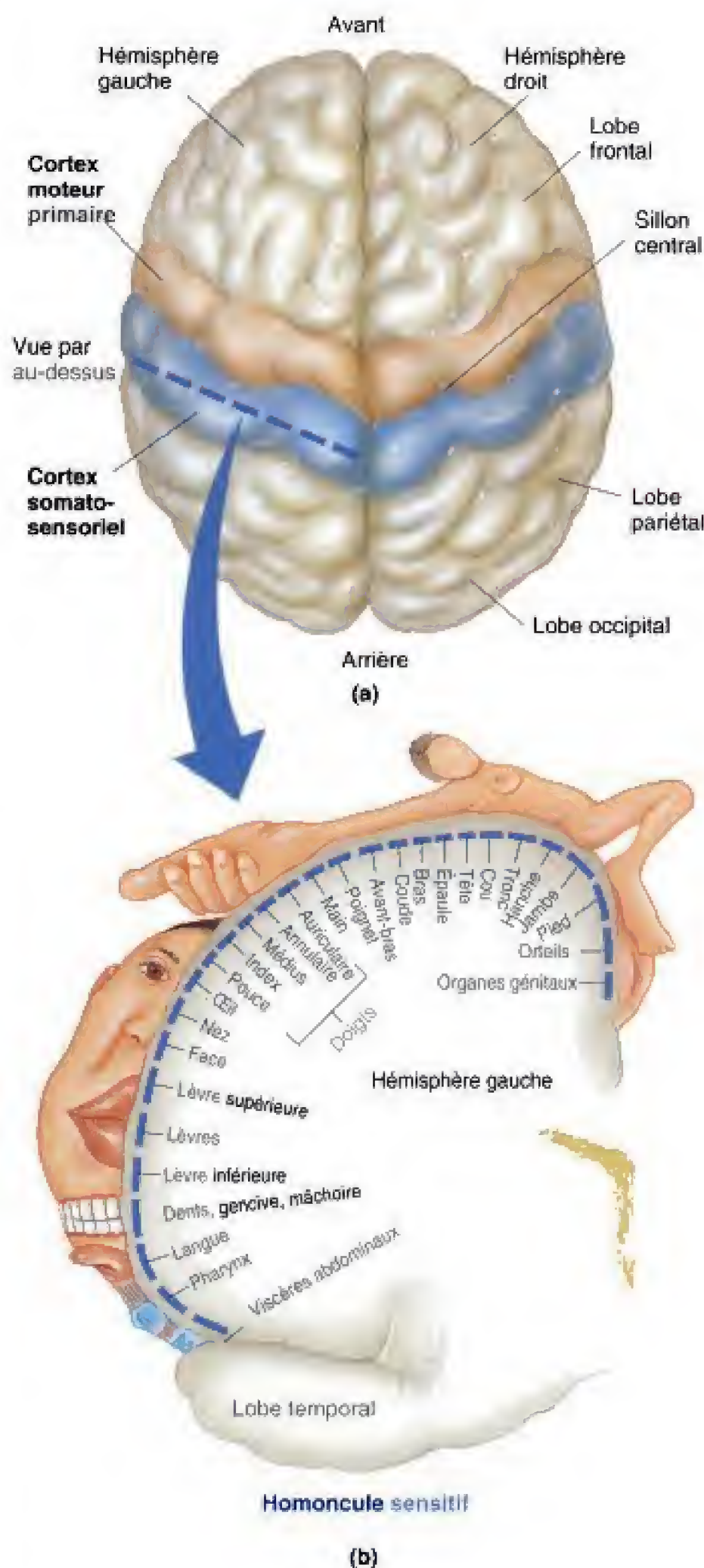
Les informations provenant de la surface de l'organisme comme le toucher, le chaud et le froid, et la douleur portent le nom collectif de **sensations somesthésiques** (du grec *sôma*, corps et *alsthêsis*, sensibilité). Les moyens par lesquels les neurones afférents détectent et apportent l'information au SNC sont examinés dans le chapitre 6 consacré au système nerveux périphérique. Dans le SNC, l'information est « projetée » (transmise par des voies nerveuses spécifiques vers les centres nerveux supérieurs) au cortex somatosensoriel qui est situé dans chaque lobe pariétal juste en arrière du sillon central (● figures 5-7a et 5-8a). C'est le lieu du traitement initial et de la perception des entrées sensorielles et aussi des entrées proprioceptives. La **proprioception** est la perception de la position du corps.

Chaque zone de l'aire somesthésique primaire reçoit des messages somesthésiques et proprioceptifs d'une région particulière du corps, comme cela est représenté dans ● la figure 5-8b. Dans ce qui est appelé l'**homoncule sensoriel** (du latin *homunculus*, diminutif de *homo*, homme) le corps est représenté la tête en bas et, ce qui est plus important, les différentes régions du corps ne sont pas également représentées ; la surface de l'homoncule correspondant à chaque partie du corps reflète la proportion relative de l'aire somesthésique qui lui est attribuée. Les surfaces les plus importantes sont celles qui correspondent à la face, à la langue, aux mains et aux organes génitaux et reflètent l'importance des perceptions sensorielles qui proviennent de ces régions.

Le cortex somatosensoriel de chaque hémisphère reçoit en grande majorité des messages sensoriels provenant de l'autre moitié du corps parce que la plupart des voies sensitives ascendantes de la moelle épinière croisent (franchissent la ligne médiane) avant de se terminer dans le cortex. Des lésions de l'aire somesthésique gauche, par exemple, entraînent un déficit sensoriel de la moitié droite du corps, alors que des lésions du côté droit entraînent un déficit du côté gauche.

Les sensations élémentaires, toucher, pression, chaleur, sont détectées par le thalamus à un niveau inférieur de l'encéphale mais c'est dans le cortex sensoriel que la simple perception est dépassée et que la sensation est pleinement élaborée. Le thalamus renseigne seulement sur le contact avec quelque chose de chaud ou de froid mais ne donne pas d'information sur le siège et l'intensité du stimulus. Ceci relève du cortex somatosensoriel ; celui-ci est aussi responsable de la discrimination spatiale grâce à quoi il est possible de reconnaître la forme d'un objet ou de subtiles différences entre deux objets en contact avec la peau.

De l'aire somesthésique primaire, les messages sensoriels sont projetés par des fibres de la substance blanche sur des aires sensorielles supérieures où ils sont l'objet d'un traitement plus élaboré. Ces aires sont importantes pour la perception de stimulus somatosensoriels complexes comme, par exemple, la recon-



● FIGURE 5-8

Carte somatotopique du cortex somatosensoriel a) Hémisphères cérébraux vus par au-dessus. b) Homoncule sensoriel représentant la distribution des entrées sensorielles provenant de différentes régions du corps dans le cortex somatosensoriel. La représentation distordue du corps rend compte de proportion relative du cortex somatosensoriel assigné à la réception des entrées sensorielles de chaque région du corps.



naissance des propriétés d'un objet tenu dans la main : matériau, poids, dureté, forme, position.

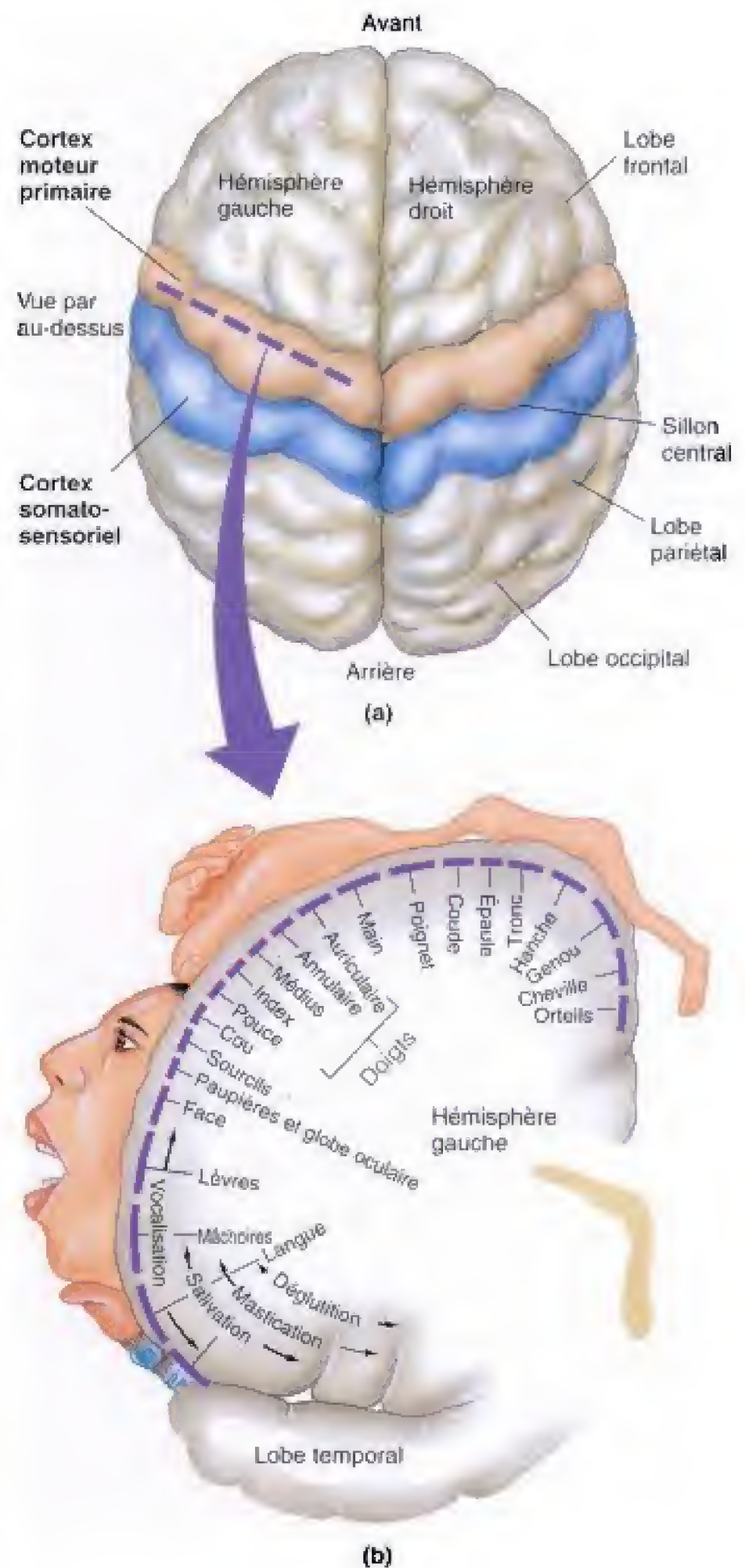
## Le cortex moteur primaire est situé dans lobes frontaux

La partie postérieure des lobes frontaux située devant le sillon central et proche du cortex somatosensoriel est le **cortex moteur primaire** (● figure 5-7a et 5-9a). Le cortex moteur commande le mouvement volontaire produit par la contraction des muscles squelettiques situés de l'autre côté du corps. Les voies motrices venant du cortex moteur de l'hémisphère gauche passent de l'autre côté avant de gagner la moelle épinière et se terminent sur les neurones moteurs efférents qui innervent les muscles squelettiques du côté droit du corps. De ce fait, les lésions du cortex moteur gauche causent la paralysie de la moitié droite du corps et vice versa.

La stimulation de différents endroits de l'aire motrice primaire entraîne des mouvements dans des régions particulières du corps du côté opposé. De même que dans le cas de l'homuncule sensoriel du cortex somatosensoriel, l'**homuncule moteur** qui reflète l'importance des sorties motrices destinées à chacune des parties de l'organisme, a la tête en bas et est grossièrement déformé (● figure 5-9b). Les zones correspondant aux doigts, aux pouces, aux muscles importants de la phonation, notamment ceux de la langue et des lèvres sont très étendues ce qui va de pair avec la précision de la motricité de ces parties du corps. Par contre, la quantité de tissu cortical correspondant au tronc, aux bras et aux membres inférieurs, qui ne sont pas capables d'une grande variété de mouvements précis, est beaucoup plus petite. L'importance de la représentation corticale dépend donc de la complexité et des exigences de la motricité de la région du corps correspondante.

## Outre l'aire motrice primaire d'autres régions du cortex sont importantes pour le contrôle du mouvement

Alors que les signaux venant du cortex moteur primaire aboutissent sur les neurones moteurs efférents qui commandent la contraction des muscles squelettiques, celui-ci n'est pas la seule région du cerveau qui intervient dans le contrôle de la motricité. Premièrement, des régions de l'encéphale situées plus bas et la moelle épinière contrôlent les activités motrices involontaires, comme le maintien de la posture. Ces mêmes régions jouent aussi un rôle important pour coordonner l'activité motrice volontaire déclenchée par le cortex moteur primaire et en contrôler l'exécution. Deuxièmement, même si les neurones venant du cortex moteur primaire activent les motoneurones efférents ce qui cause la contraction des muscles squelettiques, ce n'est pas cette région du cortex qui lance le mouvement volontaire. Le cortex moteur est activé par tout un ensemble d'influx activateurs, le **potentiel préparatoire**, qui précède d'environ 750 ms l'activité électrique dans l'aire motrice primaire. Les régions du cortex probablement en cause dans ce processus de prise de décision sont l'**aire motrice accessoire**, l'**aire prémotrice** et le **cortex pariétal postérieur** (● figure 5-7a). Ces niveaux supérieurs tiennent sous leur dépendance le cortex moteur primaire. En outre, une autre région de l'encéphale, le **cervelet** joue un rôle important dans la planification, le lancement et le déroulement dans le temps de certains mouvements grâce à l'envoi d'influx nerveux aux aires motrices du cortex.



● FIGURE 5-9

**Carte somatotopique du cortex moteur primaire** a) Hémisphères cérébraux vus par au-dessus. b) Homuncule moteur représentant la localisation dans le cortex moteur primaire des sorties motrices vers les différentes régions du corps. La représentation distordue du corps traduit la place relative occupée par les aires d'où partent les commandes vers les muscles squelettiques de ces différentes régions.



Ces quatre autres régions de l'encéphale sont importantes pour la programmation et la coordination des mouvements complexes nécessitant la contraction simultanée de nombreux muscles. Certes la stimulation électrique de l'aire motrice primaire cause la contraction de muscles déterminés, mais il ne s'agit pas de mouvements coordonnés de même que de manipuler une seule cordelette d'une marionnette ne cause aucun mouvement d'ensemble, alors qu'un marionnettiste adroit le fait en manipulant de façon coordonnée toutes les cordelettes. De façon analogue, les quatre zones considérées (et peut-être d'autres zones aussi) établissent un programme moteur et « agissent sur les cordelettes » appropriées de l'aire motrice primaire pour que la contraction des différents muscles mis en jeu dans le mouvement ait lieu de façon harmonieuse. Quand l'une de ces régions supérieures du cerveau est lésée, le sujet ne peut plus exécuter des mouvements intentionnels complexes ; par exemple il ne peut plus utiliser ses couverts pour s'alimenter.

Même si ces aires motrices supérieures commandent l'aire motrice primaire et ont un rôle important dans la préparation de l'exécution de mouvements délibérés, on ne peut pas dire qu'ils ont l'initiative proprement dite du mouvement volontaire. Ceci repousse d'un cran la réponse à la question portant sur le lieu et les moyens de cette initiative. Il ne s'agit sûrement pas d'une région unique ; sans nul doute, plusieurs circuits peuvent être à l'origine de mouvements délibérés.

À titre d'exemple, on peut se demander quelles voies nerveuses sont mises en jeu par le simple fait de saisir une pomme pour la croquer ? On sait, grâce à la mémoire, que la pomme est dans un compotier sur le plan de travail de la cuisine. Les systèmes sensoriels, en liaison avec le savoir acquis lors de précédentes expériences, permettent d'identifier la pomme au milieu d'autres fruits. Les systèmes de la motricité, ayant reçu et intégré cette information, commandent les muscles dans un ordre déterminé pour que l'on saisisse la pomme. Pendant l'exécution de cette action, des ajustements fins de la commande motrice ont lieu si nécessaire en permanence en fonction des informations reçues en temps réel sur la position du corps dans l'espace par rapport au compotier. Et il y a aussi la question du motif et du comportement. Pourquoi aller chercher la pomme ? Est-ce à cause de la sensation de faim (détectée par des neurones de l'hypothalamus) ou en raison d'un comportement plus complexe indépendant de la sensation élémentaire de faim comme celui dû à l'envie de nourriture causée par le fait de voir manger quelqu'un à la télévision ? Pourquoi choisir une pomme plutôt qu'un autre fruit que l'on aime autant ? etc. Ainsi l'initiative et l'exécution d'un mouvement volontaire intentionnel mettent en jeu des interactions complexes entre de multiples neurones des aires motrices renseignées par des messages sensoriels intégrés et dépendent finalement de la motivation et de la pensée ; tout ceci avec à l'arrière-plan les informations stockées dans la mémoire et dont l'exploitation est nécessaire pour qu'une activité motrice intentionnelle ait lieu.

## ■ Du fait de la plasticité, il peut y avoir remodelage du cerveau en réponse à des demandes variées

Le cerveau est doué d'une certaine plasticité qui est la capacité de changement ou de remodelage fonctionnel sous l'effet des demandes auxquelles il est soumis. On emploie le terme de *plasticité* par analogie avec les plastiques qui peuvent être manipulés afin de leur donner des formes variées en vue d'un usage déterminé. La capacité de modification du cerveau est plus importante dans les premières années du développement mais ne disparaît pas complètement chez

l'adulte. Si une région du cerveau ayant une fonction particulière est détruite, une autre région peut progressivement prendre en charge tout ou partie de la fonction perdue. On commence à comprendre les mécanismes moléculaires de la plasticité du cerveau. La formation de nouvelles voies nerveuses (non de nouveaux neurones mais de nouvelles connexions entre eux) en réponse à des situations expérimentales semble due en partie à des remaniements des dendrites dus à des modifications de leur cytosquelette (cf. p. 34). Quand les dimensions et les ramifications des dendrites augmentent, un neurone devient capable de recevoir et d'intégrer plus de signaux venant d'autres neurones. Les connexions précises entre les neurones ne sont pas immuables mais peuvent être modifiées à la suite d'expériences. Les modifications progressives du cerveau d'un individu par suite de l'ensemble unique d'expériences auxquelles il a été exposé sont la base structurale de sa personnalité.

## ■ Il y a plusieurs composantes distinctes du langage contrôlées par différentes régions du cortex

À la différence des aires sensibles et motrices du cortex présentes dans les deux hémisphères, les régions du cerveau responsables du langage sont situées dans un seul hémisphère, le gauche chez la plupart des individus. Le langage est un mode de communication complexe dans lequel les mots parlés ou écrits désignent un objet ou évoquent une idée. Il intègre deux aptitudes distinctes, l'*expression* (la capacité de parler) et la *compréhension*, correspondant chacune à une aire spécifique du cortex. Les aires primaires spécialisées dans le langage sont l'aire de Broca et l'aire de Wernicke. L'aire de Broca est responsable des activités motrices du langage associées à l'articulation. (En réalité cette aire n'a pas seulement cette fonction. Elle est activée lorsque l'on se prépare non seulement à parler, mais aussi à accomplir de nombreuses autres activités motrices. Ceci a été mis en évidence par la tomographie par émission de positrons, NdT). Elle est située dans le lobe frontal gauche à proximité de la région de l'aire motrice principale qui contrôle les muscles de la phonation (● figure 5-7a et b). L'aire de Wernicke, située dans l'hémisphère gauche à la jonction des lobes occipital, pariétal et temporal, intervient dans la compréhension du langage écrit et parlé. (Il est possible que cette fonction complexe de compréhension se déroule dans d'autres aires préfrontales selon les résultats de tomographies par émission de positrons, NdT). L'aire de Wernicke est aussi responsable de l'organisation de paroles cohérentes ; le programme correspondant étant transmis par des voies nerveuses de la substance blanche à l'aire de Broca qui à son tour contrôle l'articulation du langage. L'aire de Wernicke reçoit des informations provenant de l'aire visuelle du lobe occipital ; il s'agit d'une voie essentielle pour la compréhension de la lecture et pour la description d'objets vus ; elle reçoit aussi des informations provenant de l'aire auditive du lobe temporal ce qui est essentiel pour la compréhension de la parole.



Du fait que les différents composants du langage correspondent à différentes aires du cortex, des lésions localisées de celui-ci peuvent être à l'origine de troubles particuliers du langage. La lésion de l'aire de Broca entraîne l'incapacité de former des mots alors que le malade peut toujours comprendre la parole et les mots écrits. Le sujet sait ce qu'il veut dire mais n'est pas capable de le faire. Alors qu'il est capable de bouger les lèvres et la langue, il ne peut pas programmer la commande motrice qui lui permettrait d'articuler les mots désirés. Par



contraste, les malades porteurs d'une lésion de l'aire de Wernicke ne comprennent pas ce qu'ils lisent ou entendent. Ils peuvent articuler correctement mais les mots qu'ils prononcent n'ont aucun sens. Ils ne sont pas capables de choisir les bons mots pour exprimer ce qu'ils pensent. De telles perturbations du langage dues à la lésion de régions spécifiques du cerveau sont appelées aphasies ; la plupart sont la conséquence d'accidents vasculaires cérébraux. L'aphasie ne doit pas être confondue avec les difficultés de phonation dues à un défaut de la mécanique de la parole comme la paralysie ou l'incoordination des muscles des organes vocaux.

La **dyslexie**, qui est la difficulté de l'apprentissage de la lecture due à la difficulté de comprendre le sens des mots, est la conséquence d'anomalies du développement des connexions entre les aires corticales visuelles et celles du langage ou entre les différentes aires du langage entre elles. Le sujet est né avec un « mauvais câblage » dans le système d'élaboration du langage. Cet état n'a rien à voir avec les capacités intellectuelles (et doit être détecté tôt afin d'être corrigé par la rééducation appropriée (orthophonie), NDT).

### ■ Les aires associatives du cortex interviennent dans de nombreuses fonctions supérieures

Les aires motrice, sensorielle et du langage n'occupent guère que la moitié du cortex cérébral. Des aires restantes appelées aires associatives dépendent les fonctions les plus élaborées du cerveau. Il y a trois grandes aires associatives : le *cortex associatif préfrontal*, 2) le *cortex associatif pariéto-temporo-occipital*, et 3) le *cortex associatif limbique* (● figure 5-7a). Pendant un temps, ces régions ont été qualifiées de silencieuses parce que leur stimulation n'entraînait aucune réponse motrice ou aucune perception sensorielle (pendant les interventions de neurochirurgie, le patient est conscient et est opéré sous anesthésie locale du scalp. Ceci est possible parce que les opérations sur le cerveau sont indolores. La stimulation du cerveau avec une petite microélectrode est possible. On demande à l'opéré de décrire l'effet de chaque stimulation, par exemple une secousse musculaire ou une sensation localisée, ou rien du tout. Cette technique a contribué à la cartographie des fonctions du cerveau et est utile pour délimiter une région de cerveau à exciser).

Le **cortex associatif préfrontal** est situé dans le lobe frontal juste en avant de l'aire prémotrice. Les rôles attribués à cette aire associative sont : (1) la programmation d'une activité volontaire, (2) la prise de décisions (c'est-à-dire l'évaluation des conséquences d'un acte et le choix entre plusieurs comportements sociaux ou activités physiques) (● figure 5-7b), (3) la créativité et (4) les traits de personnalité et la production d'idées abstraites. Pour l'accomplissement de ces fonctions le cortex préfrontal est le site où opère la *mémoire de travail* dans laquelle sont stockées temporairement et manipulées les informations utilisées dans le raisonnement et la planification. La mémoire de travail sera étudiée plus loin. La stimulation de cette aire est sans effet mais des lésions de cette région entraînent de graves troubles de la personnalité et des comportements sociaux.

Le **cortex associatif pariéto-temporo-occipital** est situé à l'interface des trois lobes qui lui donnent son nom. En cet endroit stratégique, il accumule et intègre des informations d'origine visuelle, auditive et somatique provenant de ces trois lobes et les amène à l'état de perception complexe. Il permet d'acquérir une représentation complète de la situation des diverses parties du corps dans l'environnement. Par exemple, il combine des informations visuelles

et proprioceptives pour que la position d'un objet que l'on voit soit correctement appréciée quel que soit l'angle sous lequel il est vu ; ainsi une bouteille debout est bien vue dans cette position verticale que l'on soit debout, allongé ou la tête en bas.

Le **cortex associatif limbique** est situé essentiellement à la partie inférieure et à la face interne contiguë des lobes temporaux. Cette région est impliquée avant tout dans la motivation, les émotions et la mémoire.

Les aires d'association corticales sont reliées par des faisceaux de fibres dans la substance blanche du cerveau. Ensemble ces aires associatives intègrent des informations diverses en vue d'activités intentionnelles. Un schéma très simplifié des liaisons entre les différentes aires fonctionnelles du cortex est présenté dans ● la figure 5-10.

### ■ Il y a un certain degré de spécialisation des hémisphères cérébraux

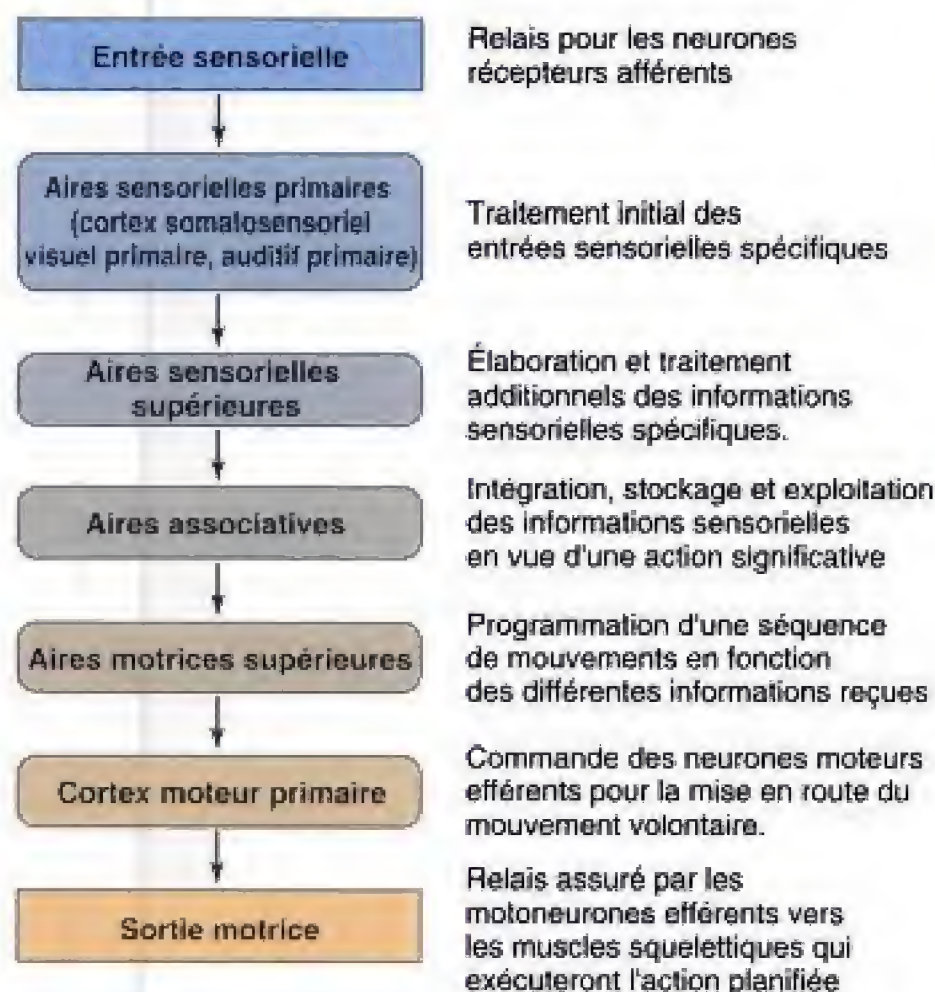
Les aires corticales décrites jusqu'à maintenant semblent réparties également dans les deux hémisphères, à l'exception des aires du langage situées habituellement du côté gauche. L'hémisphère gauche est en général dominant pour les activités motrices délicates. Aussi la plupart des sujets sont-ils droitiers puisque le côté gauche du cerveau contrôle la moitié droite du corps. Mais il y a une certaine spécialisation du type d'activités mentales de chaque hémisphère cérébral. Chez la plupart des personnes l'**hémisphère gauche** est dominant dans les activités analytiques, logiques et séquentielles comme les mathématiques, le langage et la philosophie. L'**hémisphère droit** intervient plutôt dans les activités non langagières comme la perception spatiale, la reconnaissance des visages, les activités artistiques et la musique. Alors que le côté gauche tend à traiter l'information de façon fragmentaire, le droit tend à donner une représentation holistique, globale du monde. Normalement l'information est partagée entre les deux hémisphères qui se complètent, mais chez beaucoup d'individus les capacités ou les talents associés plutôt à un hémisphère sont prépondérants. L'hémisphère gauche tend à être dominant chez les « penseurs », le droit chez les « créateurs ».

### ■ L'électroencéphalogramme est l'enregistrement de l'activité post-synaptique des neurones du cortex

Les courants extracellulaires dus à l'activité électrique des neurones du cortex peuvent être enregistrés avec des électrodes placées sur le scalp sous forme d'un **électroencéphalogramme (EEG)**. Les « ondes » enregistrées ne sont pas dues aux potentiels d'action mais représentent l'activité post-synaptique collective à chaque instant (c'est-à-dire la résultante de l'ensemble des PPSI et PPSE, cf. p 88) des corps cellulaires et des dendrites des neurones du cortex situés sous une électrode enregistreuse.

L'activité électrique du cerveau vivant est enregistrable en permanence, même durant le sommeil ou les états de coma, mais la forme des ondes diffère selon le niveau d'activité cérébrale. La forme des ondes est souvent irrégulière mais on peut habituellement distinguer des motifs distincts à partir de leur amplitude et de leur fréquence. Un exemple frappant de modification très importante de l'EEG enregistré par une électrode occipitale sous





Pour la simplicité, beaucoup d'interconnexions ont été omises.

#### ● FIGURE 5-10

Relations schématiques entre différentes régions du cortex cérébral

l'effet de l'ouverture et de la fermeture des yeux est représenté dans la ● figure 5-11.

L'EEG est surtout utilisé dans trois situations :

1. L'EEG est très employé pour *caractériser les stades de sommeil* comme cela est exposé plus loin dans ce chapitre.



2. Il est souvent utilisé en pratique médicale pour le *diagnostic d'une affection cérébrale*. Des lésions du cortex causent souvent des anomalies du tracé de l'EEG. Une des affections neurologiques communes dans laquelle il y a des anomalies caractéristiques de l'EEG est l'épilepsie. La crise d'épilepsie survient quand un ensemble de neurones produit des décharges synchronisées de potentiels d'action ce qui cause des secousses musculaires involontaires, stéréotypées et des troubles du comportement allant jusqu'à la perte de conscience dans les grandes crises.

3. La loi fait obligation d'utiliser l'EEG pour le *diagnostic de mort cérébrale*. Une personne dont le cœur et la respiration se sont arrêtés peut parfois être ranimée si les mesures appropriées au rétablissement de la ventilation et de la circulation sont mises en œuvre suffisamment tôt. Toutefois, le cerveau étant particu-



#### ● FIGURE 5-11

Remplacement des ondes alpha par des ondes bêta sur l'encéphalogramme à l'ouverture des yeux

lièrement sensible au manque d'O<sub>2</sub>, des lésions cérébrales irréversibles ont pu se produire avant que la ventilation et la circulation efficaces aient été rétablies. On peut alors se trouver dans la situation paradoxale d'un organisme en survie artificielle en dépit de la mort cérébrale. Déterminer si un sujet comateux maintenu en survie par l'assistance ventilatoire et circulatoire est vivant ou mort a d'importantes conséquences sociales et médico-légales. Du fait de la demande d'organes viables pouvant être transplantés chez des receveurs, le diagnostic en temps utile de vie ou de mort est devenu capital. Les médecins et les législateurs, ainsi que le grand public, ont admis que la mort cérébrale — disparition des fonctions cérébrales sans aucune possibilité de récupération — est le critère de mort indispensable en pareille situation. L'indicateur le plus fiable de mort cérébrale est l'absence de toute activité électrique sur l'EEG — électroencéphalogramme plat — enregistré à plusieurs reprises.

## NOYAUX DE LA BASE, THALAMUS ET HYPOTHALAMUS

Les noyaux gris centraux (noyau de la base) sont des formations de matière grise situées dans la profondeur de la substance blanche (▲ Tableau 5-1 et ● figure 5-12). Dans le système nerveux, on désigne par le nom de *noyau* un agrégat de corps cellulaires de neurones.

### ■ Les noyaux gris centraux ont un rôle inhibiteur dans le contrôle de la motricité

Les noyaux gris centraux ont un rôle complexe dans la motricité ainsi que des fonctions autres que motrices et moins bien comprises. En particulier, les noyaux gris centraux ont de l'importance pour : (1) inhiber le tonus musculaire lequel est normalement entretenu par l'interaction des stimulations excitatrices et inhibitrices des neurones innervant les muscles squelettiques ; (2) sélectionner et entretenir l'activité motrice



# ● FIGURE 5-12

**Coupe transversale du cerveau.** a) Coupe transversale schématique du cerveau. Le cortex cérébral, une couche externe de substance grise, entoure la substance blanche interne. Dans la profondeur de celle-ci il y a plusieurs formations de substance grise, les noyaux de la base (noyaux gris centraux). Les ventricules sont des cavités à l'intérieur du cerveau dans lesquelles circule le liquide céphalo-rachidien. b) Photographie de la coupe transversale d'un cerveau de cadavre.

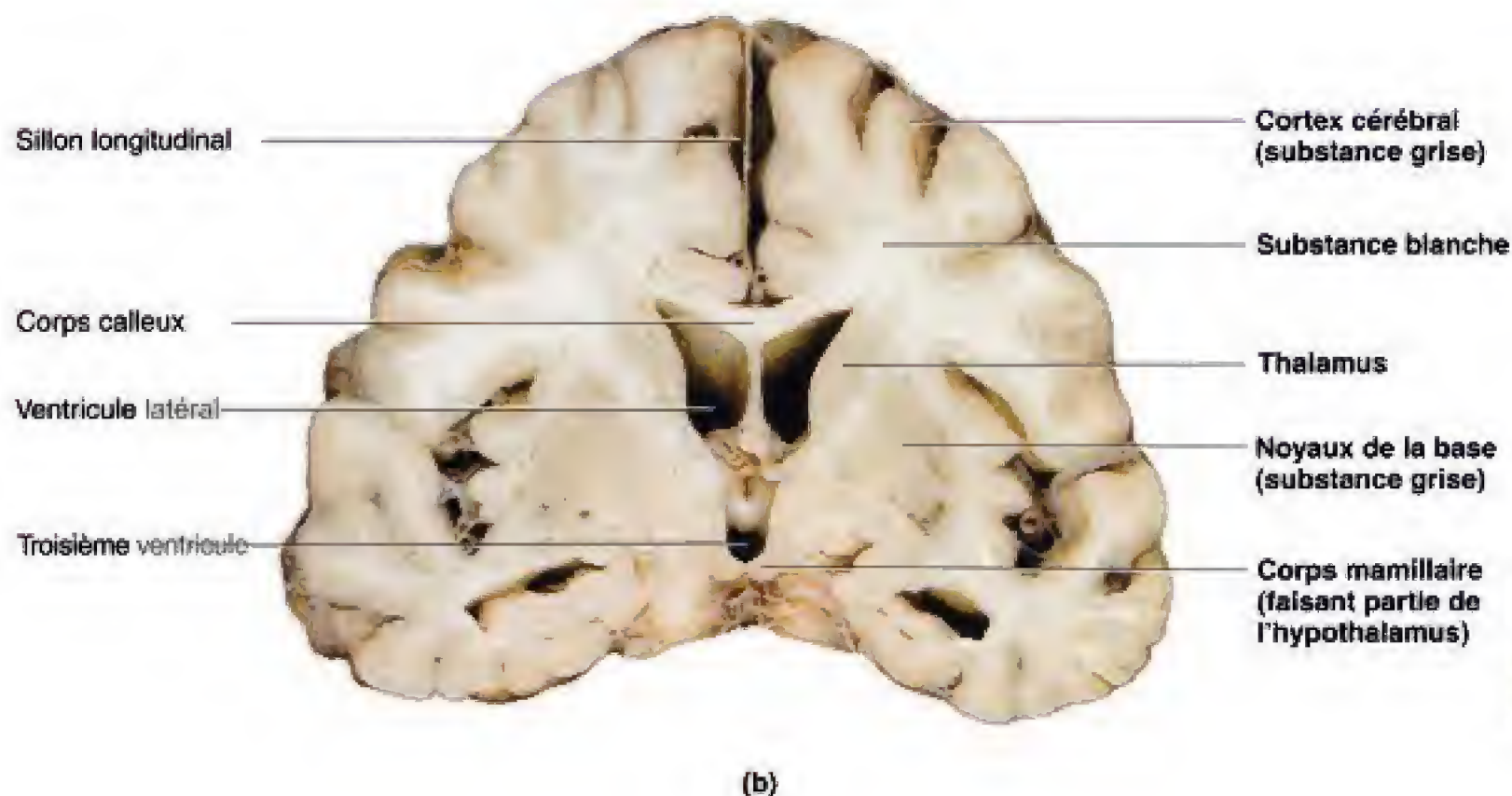
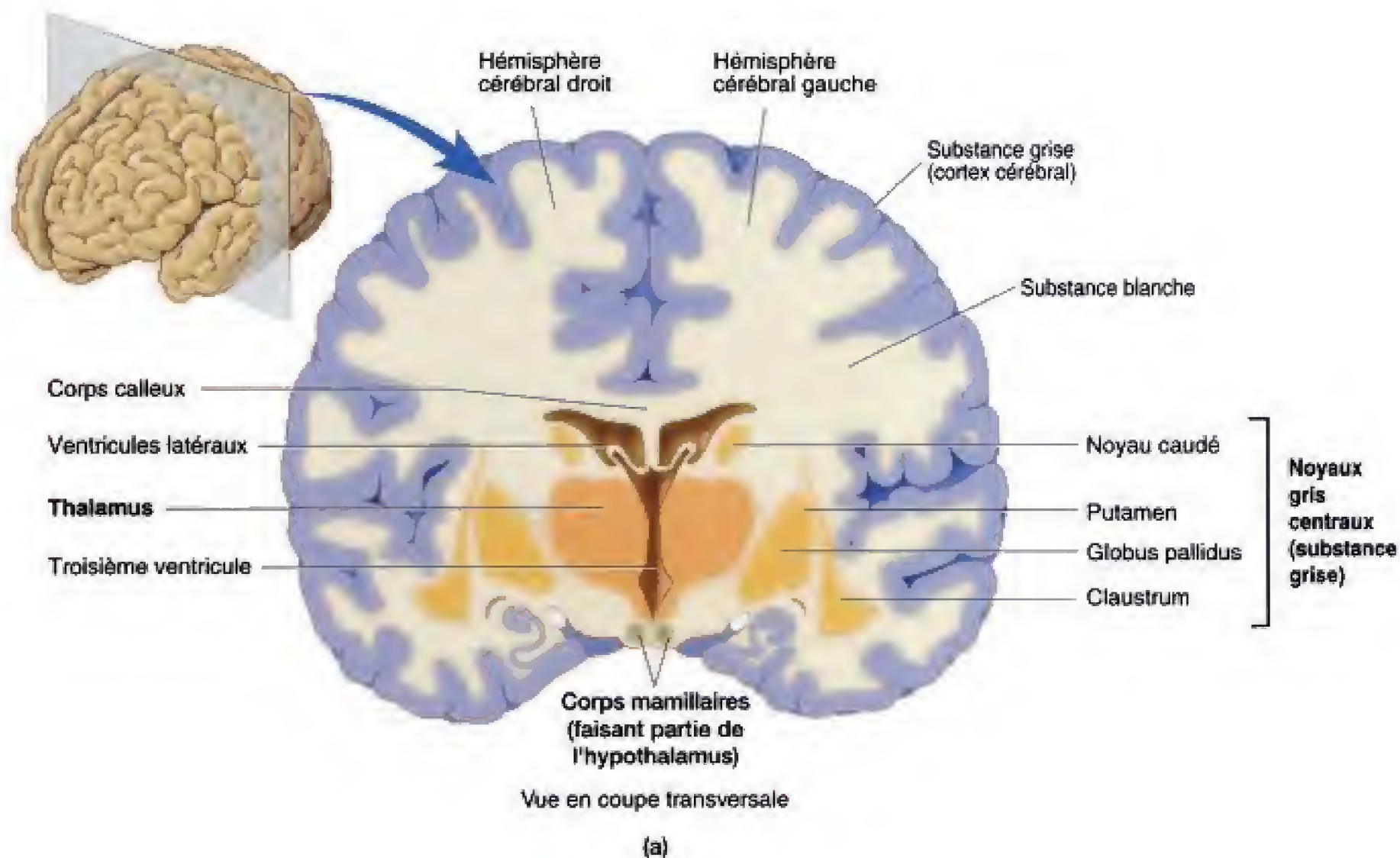
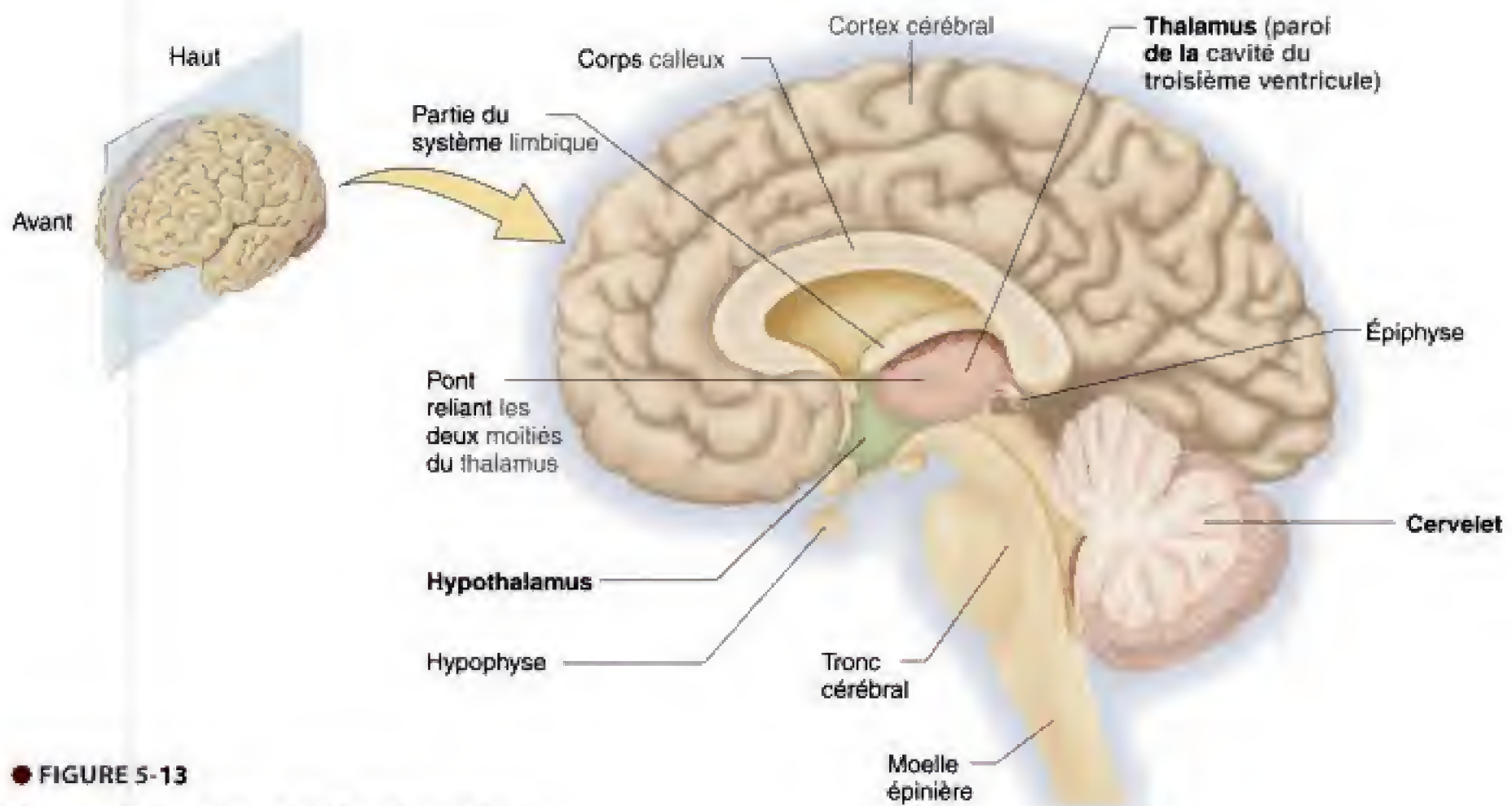


Photo: Mark Nielsen





● FIGURE 5-13

Coupe sagittale mettant en évidence la situation du thalamus, de l'hypothalamus et du cervelet.

utile en supprimant les mouvements parasites inutiles et 3) contribuer à la surveillance et à la coordination des contractions lentes et durables, notamment de celles dont dépendent la posture et les activités de soutien. Les noyaux gris centraux n'agissent pas directement sur les motoneurones qui commandent la contraction musculaire mais modifient l'activité en cours dans les voies motrices.



L'importance des noyaux gris centraux est évidente dans le cas de maladies où ils sont lésés dont la plus commune est la **maladie de Parkinson**. Cette affection est caractérisée par le manque de *dopamine*, un neurotransmetteur important dans les noyaux gris centraux (cf. p. 91). Le manque de dopamine dans ces noyaux entraîne trois troubles moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson : (1) augmentation du tonus et rigidité musculaire ; (2) mouvements involontaires inutiles comme le *tremblement de repos* (secousses des mains rendant difficiles certaines activités comme la simple tenue d'une tasse de café) ; (3) lenteur du début et de l'exécution de diverses activités motrices. Il est difficile pour les sujets atteints de maladie de Parkinson d'interrompre une activité motrice en cours. S'ils sont assis, ils tendent à le rester et s'ils se lèvent, ils le font très lentement.

### ■ Le thalamus est un relais sensoriel et est important dans le contrôle de la motricité

Le diencephale est une structure médiane qui est située en profondeur dans le cerveau près des noyaux gris centraux et qui forme les parois du troisième ventricule, l'une des cavités contenant le liquide céphalo-rachidien. Le diencephale a deux composantes principales, le *thalamus* et l'*hypothalamus* (▲ tableau 5-1 et ● figures 5-5b, 5-12 et 5-13).

Le thalamus est un relais synaptique et une zone d'intégration dans le traitement préliminaire de toutes les informations

sensorielles en route vers le cortex. Il élimine les signaux futiles et oriente les messages sensoriels importants vers les aires appropriées du cortex somatosensoriel et aussi vers d'autres régions du cerveau. Le thalamus, conjointement avec des formations du tronc cérébral et avec les aires associatives du cortex, a de l'importance pour diriger l'attention vers les stimuli d'intérêt. Par exemple, des parents peuvent dormir profondément en dépit du bruit de la rue mais être réveillés instantanément par le plus léger pleurnichement d'un bébé. Le thalamus peut aussi faire prendre grossièrement conscience de divers types de sensation mais sans en préciser l'intensité ou le point de départ. Il est aussi responsable d'un certain degré de conscience. Le thalamus est également important dans le contrôle du mouvement par le renforcement qu'il exerce sur les comportements moteurs ayant leur origine dans le cortex.

### ■ L'hypothalamus est un organe régulateur de beaucoup de fonctions homéostatiques

L'hypothalamus est un ensemble de noyaux spécifiques et de fibres d'association situé en-dessous du thalamus. C'est un centre intégrateur pour de nombreuses fonctions homéostatiques importantes et un lien important entre les systèmes nerveux et endocrine. En particulier, l'hypothalamus : (1) contrôle la température du corps ; (2) contrôle la soif et la production d'urine ; (3) contrôle la prise alimentaire ; (4) contrôle la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure ; (5) produit les hormones de l'hypophyse postérieure ; (6) contrôle les contractions de l'utérus et la production de lait ; (7) est un centre coordinateur essentiel du système nerveux autonome ce qui affecte tous les muscles lisses, le cœur et les glandes exocrines ; (8) a un rôle dans les émotions et les comportements et (9) contribue au cycle veille-sommeil.



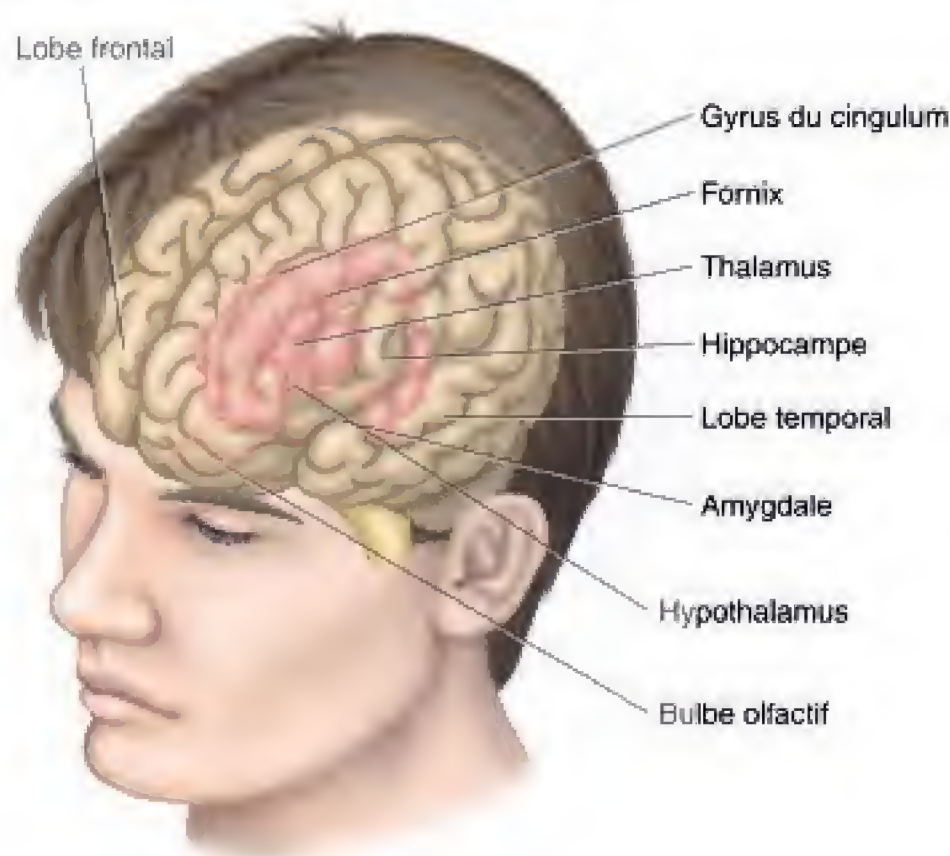
L'hypothalamus est la région du cerveau la plus concernée par la régulation du milieu intérieur. Par exemple, si l'organisme se refroidit, l'hypothalamus met en branle des réponses productrices de chaleur comme le frisson et d'autres limitant la perte de chaleur comme la contraction des vaisseaux de la peau (qui réduit le débit de sang chaud à la surface du corps où de la chaleur est perdue au profit de l'environnement). D'autres régions du cerveau, comme le cortex, ont une action indirecte sur le milieu intérieur. Par exemple, une personne qui a froid modifie son comportement en se vêtant plus chaudement, en fermant les fenêtres, en remontant le thermostat, etc. Même de telles activités comportementales sont sous une forte influence de l'hypothalamus qui, faisant partie du système limbique, agit conjointement avec le cortex pour contrôler les émotions et les comportements intentionnels. C'est le système limbique qui va être étudié maintenant.

## SYSTÈME LIMBIQUE ET SES RELATIONS FONCTIONNELLES AVEC LE CORTEX

Le système limbique n'est pas une formation autonome mais un cercle de formations appartenant au cerveau antérieur, disposées autour du tronc cérébral et reliées entre elles par un dense réseau de voies nerveuses (● figure 5-14). Il comporte des régions du cortex cérébral (surtout le cortex d'association limbique), les noyaux gris centraux, le thalamus et l'hypothalamus. Ce réseau complexe interactif est impliqué dans les émotions, les comportements sociaux et sexuels de base, la motivation et l'apprentissage. Examinons chacune de ces fonctions.

### ● FIGURE 5-14

**Système limbique.** Cette vue en transparence du cerveau met en évidence les différentes composantes du système limbique.



## Le système limbique a un rôle-clé dans les émotions et le comportement

Le concept d'émotion regroupe des sentiments subjectifs, l'humeur (comme l'angoisse, la peur, le bonheur) et des réponses physiques objectives aux dits sentiments. Ces réponses incluent des comportements spécifiques (comme la préparation à l'attaque ou à la défense en présence d'un adversaire) et des modes d'expression des émotions (comme le rire, les pleurs ou le rougissement). Il y a des arguments en faveur du rôle-clé du système limbique dans tous les éléments de l'émotion. La stimulation de régions particulières du système limbique au cours d'interventions de neurochirurgie chez l'homme entraîne des sensations imprévues décrites par le sujet par les termes de joie, satisfaction ou plaisir, de découragement, de peur ou d'anxiété selon l'endroit stimulé. Par exemple, l'amygdale située à la face inférieure et interne du lobe temporal est particulièrement importante dans le traitement des informations afférentes qui donnent naissance à la sensation de peur. Chez les humains et dans une mesure mal connue chez les autres mammifères supérieurs, des régions du cortex sont aussi cruciales pour la prise de conscience des émotions.

## Le système limbique et le cortex contribuent au contrôle des comportements élémentaires

Les comportements élémentaires, qui dépendent pour une part au moins du système limbique, incluent ceux liés à la survie de l'individu (attaque, recherche de nourriture) et à la perpétuation de l'espèce (comportements social et sexuel menant à l'accouplement). Chez les animaux, la stimulation du système limbique peut causer des comportements complexes et même bizarres. Par exemple, la stimulation en un endroit donné peut entraîner des manifestations de colère et de fureur chez un animal docile à l'état normal alors que celle d'une autre région peut rendre calme et apprivoisé un animal habituellement méchant. La stimulation d'une autre région peut être à l'origine d'un comportement sexuel comme des mouvements de copulation.

## RÔLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LES COMPORTEMENTS ÉLÉMENTAIRES

On ne comprend pas encore bien les relations entre l'hypothalamus, le système limbique et le cortex dans le domaine des émotions et des comportements. Il semble que la participation importante de l'hypothalamus au système limbique soit essentielle pour la préparation des réponses inconscientes de différents systèmes de l'organisme qui accompagnent des états émotionnels particuliers. Par exemple, l'augmentation de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire et de la pression artérielle ainsi que la dérivation du débit sanguin vers les muscles squelettiques dans l'état de colère qui accompagne l'attente d'une attaque sont sous la dépendance de l'hypothalamus. Ces modifications internes d'anticipation échappent au contrôle volontaire.

## RÔLE DU CORTEX DANS LES COMPORTEMENTS ÉLÉMENTAIRES

À l'occasion de comportements complexes, comme l'attaque, le combat, ou l'accouplement, l'individu (homme ou bête) doit



interagir avec l'environnement. Des mécanismes corticaux supérieurs sont mis en action pour relier le système limbique et l'hypothalamus au monde extérieur afin qu'un comportement adapté ait lieu. Au niveau le plus simple, les mécanismes corticaux mettent en œuvre l'activité musculaire nécessaire pour s'approcher d'un adversaire ou l'éviter, prendre part à un acte sexuel, ou faire preuve d'émotion.

Le cortex est apte à renforcer, modifier ou supprimer des réponses comportementales élémentaires de sorte que l'action soit planifiée et résulte d'une stratégie arrêtée et d'un jugement fondé sur l'analyse de la situation. Par exemple, même si l'on est en colère contre quelqu'un et si l'organisme s'est préparé à l'attaque, on peut estimer que celle-ci serait inappropriée et réprimer consciemment les manifestations voyantes de cet état émotionnel. Le cortex, particulièrement les aires associatives préfrontale et limbique, est important dans l'apprentissage du contrôle conscient des comportements élémentaires innés. Dans l'exemple de la peur, une situation inquiétante met en action en parallèle deux voies de traitement du stimulus émotionnel : une voie rapide où l'amygdale au niveau inférieur a un rôle-clé et une voie lente passant essentiellement par le niveau supérieur du cortex préfrontal. La voie rapide permet une réponse précoce, assez grossière, instinctive (« avec les tripes ») et est essentielle pour « ressentir » la peur. La voie plus lente passant par le cortex préfrontal permet une réponse plus fine au stimulus inquiétant fondée sur l'analyse de la situation présente et sa comparaison à des expériences antérieures mémorisées. Le cortex préfrontal établit un plan et oriente le comportement en l'emportant sur la réponse due à l'amygdale qui pourrait ne pas être adaptée à la situation du moment.

## CENTRES DE LA RÉCOMPENSE ET DE LA PUNITION

Un sujet tend à renforcer les comportements gratifiants et à supprimer ceux qui ont été causés d'expériences déplaisantes. Certaines régions du système limbique ont été nommées **centre de la récompense** et **centre de la punition** parce que leur stimulation donne lieu à des sensations plaisantes ou désagréables. Un animal porteur d'un stimulateur implanté qu'il peut commander peut envoyer jusqu'à 5 000 stimuli par heure si l'électrode est située dans le centre de la récompense et ne pas chercher de nourriture même s'il est affamé. À l'opposé, l'animal évitera à tout prix la stimulation si l'électrode est implantée dans l'aire de la punition. Les centres de la récompense sont surtout localisés dans les aires impliquées dans des comportements fortement motivés comme la prise d'aliments ou de boissons et l'activité sexuelle.

## ■ Les comportements motivés ont un but

La **motivation** est le fait d'orienter le comportement en vue d'atteindre un but précis. Certains de ces comportements finalisés ont comme objectif la satisfaction de besoins physiques ayant rapport à l'homéostasie. Ces pulsions homéostatiques correspondent à la sensation de besoins pressants de l'organisme auxquels il faut répondre par un comportement approprié. À titre d'exemple, la sensation de soif due au manque d'eau dans l'organisme pousse l'individu à boire pour satisfaire l'équilibre hydro-électrolytique. Mais le choix de la boisson elle-même, eau, boisson sucrée ou autre, n'est pas en rapport avec l'homéostasie. La plupart des comportements humains ne dépendent pas seu-

lement des pulsions homéostatiques liées à un simple manque comme dans le cas de la soif. Le comportement humain est influencé par l'expérience, l'apprentissage et l'habitude réalisant un ensemble complexe de satisfaction personnelle combinée à des besoins culturels.

## ■ La noradrénaline, la dopamine et la sérotonine interviennent comme neurotransmetteurs dans les voies des comportements et des émotions

Les mécanismes neurophysiologiques des phénomènes psychologiques de l'émotion et des comportements motivés restent en grande partie mystérieux quoique la **noradrénaline**, la **dopamine** et la **sérotonine** aient été incriminées. La noradrénaline et la dopamine, qui appartiennent à la famille chimique des **catécholamines**, sont des neurotransmetteurs dans les zones où il y a le plus d'autostimulation chez les animaux porteurs de stimulateurs à la demande. De nombreuses drogues psychoactives modifient l'humeur dans l'espèce humaine et certaines d'entre elles modifient aussi l'autostimulation chez des animaux appareillés. La fréquence de celle-ci est accrue par exemple, après administration de drogues comme les **amphétamines** qui augmentent l'activité synaptique des catécholamines.



Alors que la plupart des médicaments psychoactifs sont utilisés dans le traitement de diverses maladies mentales, d'autres sont utilisés malheureusement de façon abusive. Beaucoup d'entre eux augmentent l'efficacité de la dopamine dans les « voies du plaisir » donnant lieu à une sensation de plaisir intense ; nous avons vu précédemment que c'est le cas de la cocaïne qui bloque la recapture de la dopamine dans les synapses (cf. p. 91)

La **dépression** est une affection mentale associée à une anomalie des neurotransmetteurs dans le système limbique. Le déficit de la sérotonine, de la noradrénaline ou des deux a été incriminé dans cette affection caractérisée par l'humeur sombre, la perte généralisée d'intérêt, l'incapacité de ressentir le plaisir et la tendance suicidaire. Tous les médicaments antidépresseurs augmentent la concentration de ces neurotransmetteurs dans la SNC. Le cas du Prozac, qui est l'antidépresseur le plus prescrit, est illustratif. Il bloque la recapture de la sérotonine libérée et en prolonge l'activité dans les synapses. La sérotonine et la noradrénaline sont des neurotransmetteurs dans la région limbique et interviennent dans le plaisir et la motivation ce qui donne à penser que la tristesse envahissante et le manque d'intérêt (absence de motivation) des sujets dépressifs sont liés au moins pour une part à l'insuffisance ou à la moindre activité de ces neurotransmetteurs.

Les mécanismes moléculaires d'autres maladies mentales commencent à être compris grâce à des arguments tirés de la pharmacologie. Il règne un certain optimisme au sujet des progrès à venir dans la compréhension de ces mécanismes et dans la correction de nombreux troubles mentaux par des médicaments, ce qui constituerait un grand progrès médical.

## ■ L'apprentissage est l'acquisition de connaissances et est le fruit de l'expérience

L'**apprentissage** est l'acquisition de connaissances et de talents, fruit de l'expérience. On pense généralement que récompenses et punitions font partie intégrante de l'apprentissage. Si un animal



est récompensé pour avoir répondu d'une certaine façon à un stimulus, la probabilité qu'il réponde de la même façon au même stimulus est augmentée par suite de l'expérience acquise. À l'inverse si une réponse entraîne une punition, la probabilité que l'animal répète la même réponse au même stimulus est moindre. Quand les réponses comportementales sources de satisfaction sont renforcées et celles sources de punition sont évitées, l'apprentissage est effectif. L'éducation d'un chiot en est un exemple ; si on le récompense quand il pisse à l'extérieur et si on le punit quand il le fait sur le tapis, il apprend vite où il a le droit de pisser. Ainsi l'apprentissage change des comportements par suite d'expériences. Les seules limites aux effets des influences extérieures sur l'apprentissage sont les contraintes biologiques propres aux différentes espèces et le capital génétique individuel.

■ La mémoire est acquise par étapes

La mémoire est le stockage de connaissances acquises en vue de leur rappel ultérieur. L'apprentissage et la mémoire sont à la base de l'adaptation des individus aux circonstances extérieures particulières. Sans eux, il serait impossible de planifier des actions utiles et d'éviter intentionnellement les sources de désagrément. Des modifications neuronales gardent les traces mnésiques du stockage des connaissances. En général, ce sont des concepts qui sont stockés plutôt que du mot à mot. En lisant cette page

l'on emmagasine les concepts énoncés et non pas les mots eux-mêmes. Plus tard, quand on rappelle le concept mémorisé on le transcrit avec ses propres mots. Cependant il est possible d'apprendre par cœur des bribes d'information. On pense que le stockage de l'information se passe en deux étapes : la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (▲ tableau 5-2). La mémoire à court terme dure de quelques secondes à quelques heures alors que la mémoire à long terme se compte en jours ou années. Le transfert des traces de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme et leur consolidation dans cette dernière porte le nom de consolidation mnésique. Les connaissances emmagasinées sont sans intérêt si elles ne peuvent pas être rappelées et utilisées pour des actions à venir. On a développé il y a peu le concept de mémoire de travail qui a été surnommée « le tableau noir effaçable de l'esprit » La mémoire de travail garde temporairement des éléments variés d'information qui ont un rapport avec le travail mental en cours. Grâce à la mémoire de travail on retient passagèrement et traite des données en vue d'un usage immédiat — aussi bien des informations récemment acquises que des informations pertinentes stockées et récupérées dans la mémoire de travail — afin de pouvoir évaluer et mettre en perspective les données du moment. Cette fonction d'intégration est cruciale pour pouvoir raisonner, planifier et porter des jugements. C'est en comparant et exploitant dans la mémoire de travail des informations récentes et des

▲ **TABLEAU 5-2**  
Comparaison des mémoires à court et à long terme

| PROPRIÉTÉ                                 | MÉMOIRE À COURT TERME                                                                                                       | MÉMOIRE À LONG TERME                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moment du stockage d'information nouvelle | Immédiat                                                                                                                    | Plus tardif ; consolidation grâce au transfert de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme, augmentée par l'entraînement ou par le recyclage de l'information à travers la mémoire à court terme |
| Durée                                     | Secondes à heures                                                                                                           | Jours à années                                                                                                                                                                                                |
| Capacité de stockage                      | Limitée                                                                                                                     | Très grande                                                                                                                                                                                                   |
| Temps de récupération de l'information    | Rapide                                                                                                                      | Récupération plus lente de l'information sauf dans le cas des souvenirs profondément ancrés dans la mémoire qui sont retrouvés rapidement                                                                     |
| Impossibilité de se souvenir (oubli)      | Oubli définitif ; le souvenir s'efface rapidement sauf en cas de consolidation dans la mémoire à long terme                 | Inaccessible passagèrement ; traces mnésiques relativement stables                                                                                                                                            |
| Mécanisme du stockage                     | Modifications transitoires du fonctionnement de synapses existantes, par exemple de la quantité de neurotransmetteur libéré | Modifications relativement permanentes fonctionnelles ou structurales de neurones comme la formation de nouvelles synapses ; la synthèse de nouvelles protéines est cruciale                                  |



informations anciennes que l'on peut comprendre ce que l'on lit, tenir une conversation ou se vêtir chaudement si l'on voit de la neige à l'extérieur. Cette forme de mémoire permet de relier logiquement les idées les unes aux autres et de planifier une action à venir.

### COMPARAISON DE LA MÉMOIRE A COURT TERME ET DE LA MÉMOIRE A LONG TERME

Les informations nouvellement acquises sont déposées initialement dans la mémoire à court terme dont la capacité de stockage est limitée. L'information stockée dans la mémoire à court terme a deux devenir possibles. Soit elle est oubliée rapidement (l'exemple est celui d'un numéro de téléphone oublié sitôt composé) soit elle est transférée dans la mémoire à long terme, qui est plus durable, grâce à l'entraînement et à la répétition. Le recyclage d'informations nouvelles à travers la mémoire à court terme augmente la probabilité de consolidation dans la mémoire à long terme (la rétention dans la mémoire à long terme est faible après le bachotage de dernière heure avant un examen !). On peut faire une analogie avec le développement d'une pellicule photographique. L'image qui vient d'être développée (mémoire à court terme) disparaîtra rapidement si elle n'est pas fixée (consolidation) pour devenir beaucoup plus durable (mémoire à long terme). Il arrive que certaines informations persistent en mémoire alors que d'autres sont perdues. Les informations importantes pour la personne ont plus de chance d'être consolidées dans la mémoire à long terme que d'autres informations moins importantes qui ont plus de chance d'être oubliées.

La capacité de stockage de la mémoire à long terme est beaucoup plus grande que celle de la mémoire à court terme. Il semble que la trace des informations dans la mémoire à long terme soit traitée, codée et stockée avec celle d'informations de même nature ; les souvenirs visuels ne sont pas stockés avec les souvenirs auditifs. Cette organisation facilite le rappel des informations désirées. Par exemple, pour se rappeler une femme que l'on a rencontrée, il est possible d'utiliser divers indices stockés dans des ensembles différents comme son nom, son aspect, son parfum, une de ses remarques ou les circonstances de la rencontre.

Le contenu de la mémoire à long terme est beaucoup plus grand que celui de la mémoire à court terme et il faut souvent plus longtemps pour rappeler l'information de celle-là que de celle-ci. *Se rappeler* consiste à retrouver des informations spécifiques stockées dans la mémoire ; *oublier* est l'incapacité de le faire. L'information qui a disparu de la mémoire à court terme l'est pour toujours, mais la perte d'informations depuis la mémoire à long terme peut être transitoire. Parfois on ne peut pas se souvenir temporairement d'une information, par exemple du nom d'une personne, mais elle vous revient soudainement plus tard.

Certaines informations stockées dans la mémoire à long terme et qui portent sur des activités et aptitudes mises en jeu quotidiennement sont définitivement acquises et rapidement accessibles par exemple son nom ou l'écriture. Toutefois, même si la mémoire à long terme est relativement stable, des informations stockées peuvent être perdues progressivement à moins d'y être profondément enracinées par des années d'entraînement.

### AMNÉSIE



Occasionnellement, il peut y avoir perte de mémoire portant sur certaines périodes de temps plutôt que sur des informations fragmentaires. C'est ce que l'on appelle l'amnésie dont il existe deux formes. La plus commune est l'amnésie rétrograde (« aller en arrière ») qui est l'incapacité de se souvenir d'événements récents. Il s'agit habituellement de la conséquence d'un traumatisme qui perturbe l'activité électrique du cerveau ou d'un accident vasculaire cérébral. Si une personne est mise K.O., le contenu de la mémoire à court terme est pratiquement effacé d'où la perte des souvenirs de ce qui s'est passé dans la demi-heure précédente. Un traumatisme grave peut affecter non seulement la mémoire à court terme mais aussi la mémoire à long terme.

À l'opposé, l'amnésie antérograde (« aller de l'avant ») est l'incapacité de stocker dans la mémoire à long terme en vue d'une utilisation ultérieure. Elle est habituellement associée à des lésions de la partie interne des lobes temporaux dont on pense qu'elle est importante pour la consolidation. Les sujets atteints d'amnésie antérograde peuvent se souvenir de données acquises avant leur maladie mais sont incapables de fixer en mémoire de nouvelles informations. Celles-ci s'effacent aussitôt acquises. Par exemple, on peut être incapable de mémoriser la disposition des pièces d'une nouvelle résidence alors que l'on se souvient de celle de son ancienne habitation.

### ■ Il y a des traces mnésiques (en grammes) dans de nombreuses régions du cerveau

Quelles sont les régions du cerveau responsables de la mémoire ? Il n'y a pas un unique « centre de la mémoire » dans le cerveau. Les neurones gardant des traces mnésiques sont disséminés dans de multiples régions corticales et sous-corticales du cerveau. Les régions du cerveau les plus impliquées dans la mémoire sont l'hippocampe et les structures associées de la face interne des lobes temporaux, le système limbique, le cervelet et d'autres régions du cortex cérébral.

### HIPPOCAMPE ET MÉMOIRE DÉCLARATIVE

L'hippocampe, situé à la face interne du lobe temporal, fait partie du système limbique (● figure 5-14) et a un rôle crucial dans l'intégration par la mémoire à court terme de différents stimuli apparentés et pour la consolidation dans la mémoire à long terme. On pense que l'hippocampe est un lieu de stockage temporaire de nouvelles données dans la mémoire à long terme avant leur transfert vers d'autres régions du cortex en vue de leur stockage plus durable. On commence seulement à identifier les lieux de stockage à long terme.

L'hippocampe et les régions voisines sont importants pour la mémoire déclarative, mémoire des personnes, des lieux, des objets, des faits et des circonstances enregistrés parfois après une seule expérience et qui peuvent être exposés en une phrase du genre : « J'ai vu la tour Eiffel l'été dernier » ou évoqués mentalement. L'hippocampe et les régions associées temporo-limbiques sont particulièrement importantes pour la conservation des événements de la vie de tous les jours. Les sujets ayant des lésions étendues de l'hippocampe sont particulièrement oublieux des données cruciales pour la vie quotidienne. En général la perte de mémoire commence par la mémoire déclara-



rative. Il est notable que des lésions étendues de la région de l'hippocampe soient trouvées à l'autopsie de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer.

### CERVELET ET MÉMOIRE PROCÉDURALE

À la différence de l'hippocampe et des régions voisines du lobe temporal et du système limbique, le cervelet et des régions en rapport du cortex ont un rôle essentiel dans la **mémoire procédurale** qui est en jeu dans l'apprentissage sous l'effet de l'entraînement répété d'activités motrices comme des programmes de danse. Les régions du cortex importantes pour un type donné de mémoire procédurale sont les aires motrices et sensorielles intervenant dans un programme particulier. Par opposition à la mémoire déclarative, qui fait appel au souvenir conscient d'expériences antérieures, la mémoire procédurale est mise en jeu inconsciemment. Par exemple la performance d'un patineur sur glace est meilleure s'il « laisse faire son corps » plutôt que de penser à chaque instant au déroulement de son programme. Le siège différent de ces deux types de mémoire est mis en évidence chez des sujets porteurs de lésions temporo-limbiques. Ils sont encore capables de faire preuve de certains talents, comme de jouer du piano, mais ne se rappellent pas l'avoir fait.

### CORTEX PRÉFRONTAL ET MÉMOIRE DE TRAVAIL

Le chef d'orchestre des raisonnements talentueux mis en jeu par la **mémoire de travail** est le cortex d'association préfrontal. Le cortex préfrontal n'est pas seulement le lieu de stockage temporaire en temps réel de données pertinentes, il est aussi responsable en grande partie des fonctions dites d'exécution qui font appel à la manipulation et à l'intégration d'informations pour la planification, l'évaluation des priorités, la solution de problèmes et l'organisation de l'activité. On a identifié différents casiers de stockage dans le cortex préfrontal selon la nature des données. Par exemple la mémoire de travail pour des données spatiales n'est pas située dans la même région que celle qui a trait à des données verbales ou à des données sur l'aspect d'un objet. Une suggestion fascinante récente est que l'intelligence d'une personne dépend de la capacité qu'a sa mémoire de travail de stocker temporairement et de relier entre eux des données variées pertinentes.

### ■ Les mécanismes moléculaires de la mémoire à long terme et de la mémoire à court terme sont différents

À propos de la mémoire, outre la question du « où » se pose la question du « comment ». Il y a certes beaucoup de données d'ordre psychologique mais uniquement des bribes de données physiologiques sur les bases cellulaires des traces mnésiques. Il va de soi qu'il y a des modifications dans les circuits nerveux en jeu dans l'apprentissage et ses conséquences comportementales. Il ne s'agit sans doute pas de modifications d'un seul neurone mais de changements dans les modalités de transmission des signaux dans les synapses d'un vaste ensemble de neurones.

Les différences entre les mécanismes responsables des mémoires à court et à long terme sont les suivants : (1) la mémoire à court terme repose sur des modifications transitoires du fonctionnement de synapses préexistantes comme un chan-

gement de la quantité de neurotransmetteur libéré en réponse à la stimulation de la voie nerveuse en cause.

(2) Par contre, que la mémoire à long terme repose sur l'activation de gènes spécifiques qui codent la synthèse de protéines indispensables pour que se produisent des modifications durables de structure et de fonction de synapses spécifiques, telles que la formation de nouvelles connexions synaptiques ou sur des remaniements des membranes pré- ou postsynaptiques.

## CERVELET

Le cervelet, qui est appendu à la face postérieure de la partie haute du tronc cérébral, est situé en-dessous du lobe occipital (▲ tableau 5-1 et ● figures 5-5b et 5-13).

### ■ Le cervelet est important pour l'équilibre et pour la planification et l'exécution du mouvement volontaire

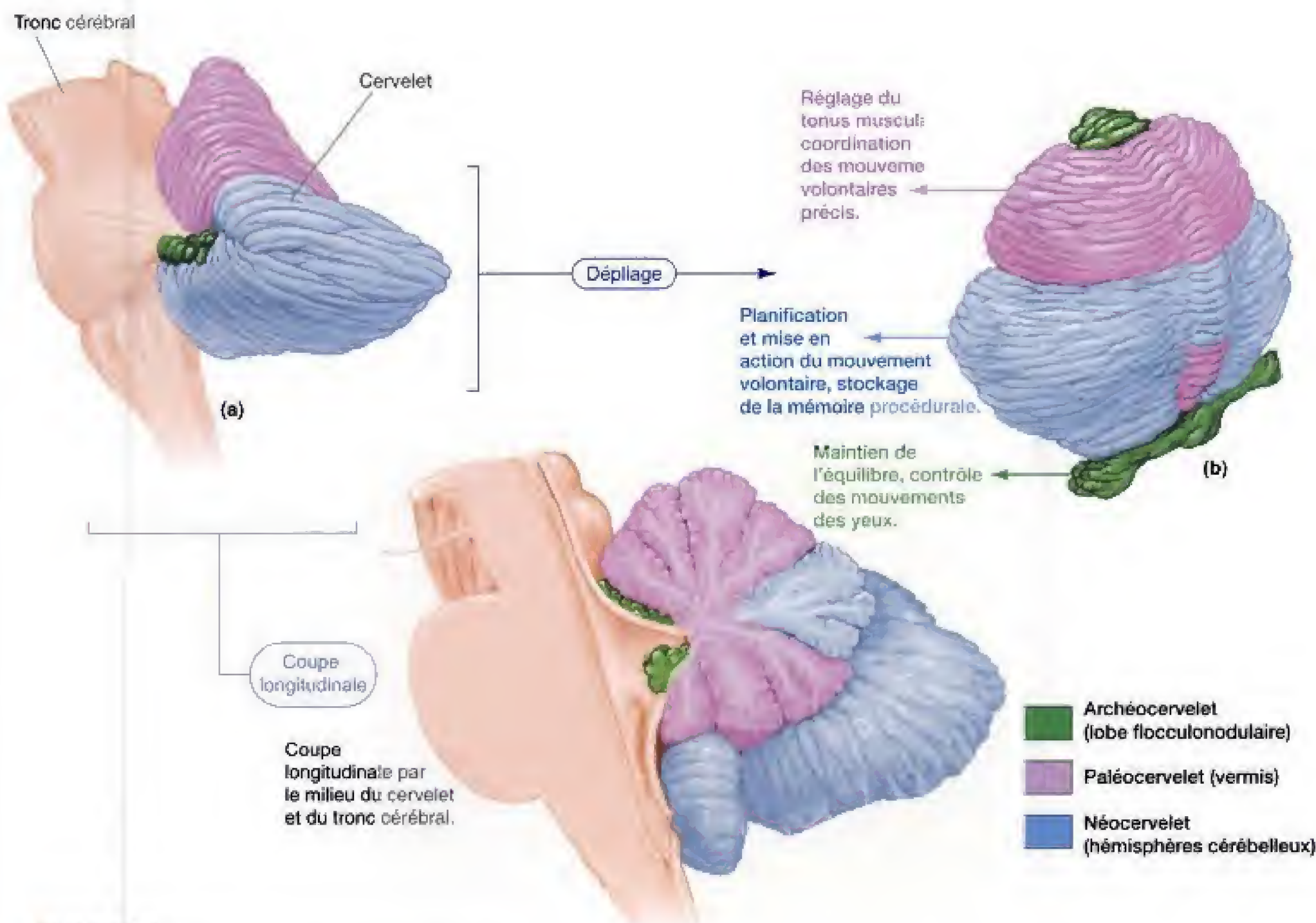
Le cervelet comprend trois régions dont les fonctions sont distinctes mais participent ensemble à l'activité motrice inconsciente (● figure 5-15). Les fonctions spécifiques des trois régions du cervelet sont les suivantes :

1. L'**archécervelet** est important pour le maintien de l'équilibre et les mouvements oculaires.
2. Le **palécervelet** renforce le tonus musculaire et coordonne les mouvements volontaires précis. Il est particulièrement important pour le « timing » précis des contractions de différents muscles aboutissant au déplacement harmonieux de plusieurs articulations ; par exemple pour la synchronisation des mouvements de l'épaule, du coude et du poignet au cours d'un geste aussi simple que prendre son stylo. Quand les aires motrices du cortex envoient des ordres aux muscles en vue de l'exécution d'un mouvement donné, le cervelet est informé de cet ordre. Il reçoit aussi des informations en provenance de récepteurs périphériques qui le renseignent sur les mouvements exécutés et sur la position du corps. Le palécervelet joue le rôle d'intermédiaire en comparant « l'ordre » venu des centres supérieurs à son « exécution » et corrige d'éventuelles « erreurs » ou déviations du mouvement réel par rapport au mouvement commandé. Il semble que le palécervelet soit capable de prédire ce que doit être la position dans la fraction de seconde à venir et de commander d'éventuels ajustements si nécessaire. Quand on cherche à saisir son stylo, le cervelet « freine » assez tôt le mouvement de la main pour empêcher qu'elle ne dépasse le but. Ces ajustements en temps réel, qui permettent des mouvements souples, précis et bien orientés, sont essentiels au cours de mouvements rapides à répétition comme le jeu du piano ou la course.
3. Le **néocervelet** joue un rôle dans la planification et le démarrage du mouvement volontaire en envoyant des informations aux aires motrices du cortex. C'est aussi la région du cervelet où est stockée la mémoire procédurale.



Les symptômes suivants, qui sont caractéristiques des lésions du cervelet, sont tous liés à la perte des fonctions qui viennent d'être décrites : équilibre instable, tonus musculaire réduit sans paralysie, incapacité de faire en souplesse des mouvements rapides, impossibilité de commencer et d'arrêter brusquement l'action d'un muscle





● FIGURE 5-15

Cervelet. a) Vue d'ensemble du cervelet. b) Les trois parties du cervelet qui ont des fonctions différentes sont mises en évidence sur ce cervelet déployé. c) Structure interne du cervelet.

squelettique. Ceci donne lieu au *tremblement intentionnel* fait de rapides oscillations d'un membre à l'approche du but à atteindre. Quand quelqu'un atteint de lésions cérébelleuses cherche à saisir son stylo, sa main dépasse le but puis revient en arrière et ainsi de suite jusqu'à la réussite finale. Il n'y a pas de tremblement en l'absence de mouvement volontaire à la différence du tremblement de repos lié aux lésions des noyaux gris centraux.

Le cervelet et les noyaux gris centraux interviennent tous les deux dans le contrôle et l'ajustement de l'activité motrice ordonnée par le cortex moteur ; de même que les noyaux gris centraux, le cervelet n'exerce pas d'influence directe sur les neurones moteurs efférents. Quoique leur rôle soit différent (par exemple le cervelet renforce le tonus musculaire, tandis que les noyaux de la base l'inhibent) tous deux ont un rôle indirect en modifiant les sorties des principaux centres moteurs du cerveau. La commande d'un mouvement volontaire vient des aires motrices du

cortex mais la bonne coordination de l'exécution est assurée de façon inconsciente par des structures sous-corticales. Pour illustrer ceci, prenons le cas de la marche. La décision de marcher est volontaire mais il n'est nul besoin de penser à la séquence de mouvements à effectuer pour y arriver. Ainsi, une bonne partie des activités motrices volontaires est coordonnée de façon inconsciente.

On en apprendra plus à ce sujet au cours de l'étude de la physiologie du muscle squelettique dans le chapitre 8. Nous passons maintenant à l'étude du reste de l'encéphale, le tronc cérébral.

## TRONC CÉRÉBRAL

Le tronc cérébral comporte le bulbe, la protubérance et les pédoncules cérébraux (▲ tableau 5-1 et ● figure 5-5b)







## ■ Le tronc cérébral est un lien vital entre les centres nerveux supérieurs et la moelle épinière.

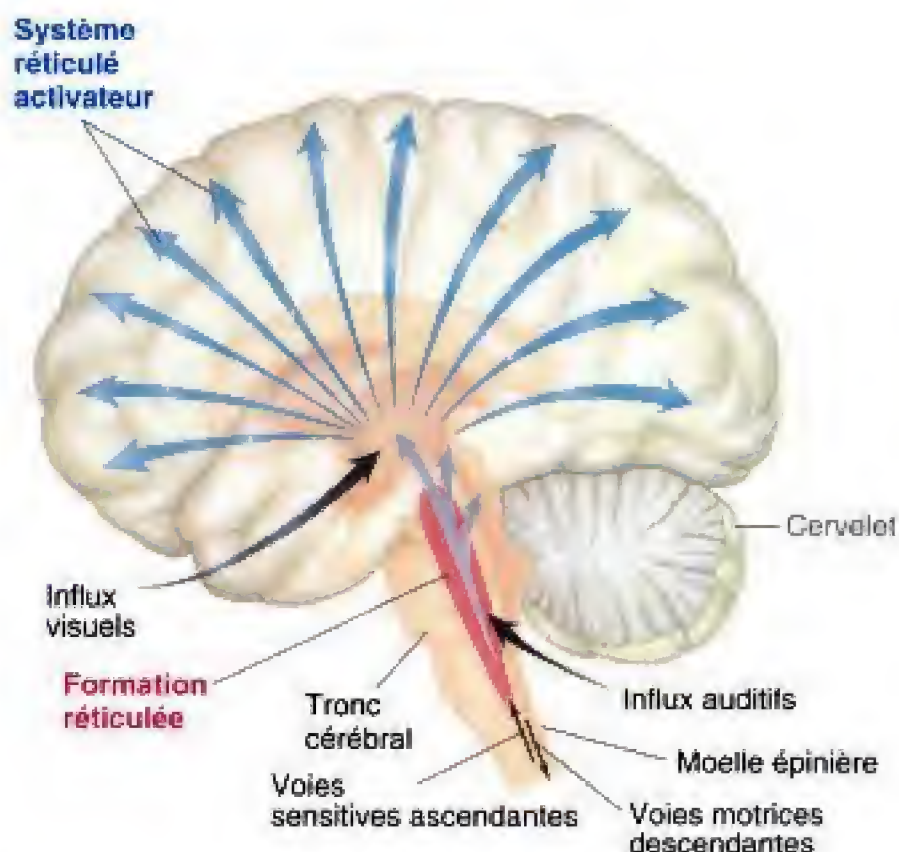
Toutes les voies montantes et descendantes entre la périphérie et les centres nerveux supérieurs passent par le tronc cérébral, les fibres ascendantes véhiculant des informations sensorielles et les fibres descendantes transportant des signaux de commande destinés aux organes effecteurs. Quelques fibres ne font que traverser le tronc cérébral, mais la plupart y forment des synapses où les informations sont traitées. Le tronc cérébral est donc le lieu de connexions critiques entre le reste de l'encéphale et la moelle épinière.

Les fonctions du tronc cérébral incluent les suivantes :

1. C'est le lieu d'origine des 12 paires de nerfs crâniens (● figure 5-16). À une exception près, ces nerfs sont mixtes, moteurs et sensitifs et desservent la tête et le cou. Ils sont importants pour l'audition, le goût, la vision, l'odorat, la sensibilité de la face et du scalp, les mouvements des yeux, la mastication, la déglutition, la mimique et la salivation. L'exception importante est celle de la dixième paire, le nerf vague ou nerf pneumogastrique. Au lieu qu'il desserve la tête et le cou, il innerve par la plupart de ses branches les viscères thoraciques et abdominaux. C'est le principal nerf du système parasympathique.
2. C'est le siège d'agrégats de neurones qui constituent des « centres » contrôlant le cœur et les vaisseaux, la respiration et pas mal d'activités du tube digestif.
3. Il joue un rôle dans le contrôle réflexe de l'équilibre et de la posture.
4. Il est parcouru sur toute sa longueur, comme aussi le thalamus, par un réseau de neurones interconnectés, appelé formation réticulée, qui reçoit et intègre toutes les afférences synaptiques. Des fibres ascendantes nées de la formation réticulée portent des signaux vers les centres supérieurs, maintenant le cortex cérébral en état de veille et en stimulent l'activité (● figure 5-17). Elles forment le système réticulé activateur qui contrôle le degré de vigilance du cortex et est important pour diriger l'attention vers des événements particuliers. Des fibres descendantes venues du cortex, particulièrement des aires motrices, peuvent activer le système réticulé activateur.
5. Il a été considéré longtemps comme le siège des centres responsables du sommeil mais il y a des arguments récents en faveur de la localisation dans l'hippocampe du centre du sommeil à ondes lentes.

## ■ Le sommeil est un processus actif fait d'alternances de sommeil à ondes lentes et de sommeil paradoxal

Par conscience on entend l'état dans lequel on a la connaissance immédiate du monde extérieur et de soi, y compris de son propre monde intérieur — pensées, sensations, sentiments, rêves, etc. On ignore tout des mécanismes nerveux de la conscience. Si le niveau ultime de conscience dépend du cortex cérébral et si une conscience rudimentaire est ressentie au niveau du thalamus, la vie consciente relève de l'intégration fonctionnelle de nombreuses régions de l'encéphale.



● FIGURE 5-17

**Système réticulé activateur.** La substance réticulée, un réseau diffus de neurones dans le tronc cérébral (en rouge), reçoit et intègre toutes les entrées synaptiques. Le système réticulé activateur, qui stimule la vigilance et contribue à fixer l'attention sur des événements particuliers, est constitué de fibres ascendantes (en bleu) qui naissent de la substance réticulée et portent des signaux ascendants pour alerter et stimuler le cortex cérébral.

On peut classer par ordre décroissant les états de conscience en fonction des niveaux de comportement en réponse à des stimuli extérieurs :

- vigilance maximale,
- état éveillé,
- sommeil dont il existe différents stades,
- coma.

La vigilance maximale est due à l'activation de la formation réticulée ascendante et, par son intermédiaire, de l'ensemble du SNC par des stimuli qui retiennent l'attention. À l'autre extrême, le coma est l'état d'une personne vivante qui ne répond pas aux stimuli extérieurs par suite de lésions du tronc cérébral affectant la formation réticulée ascendante ou de dépression générale de l'activité du cortex comme à la suite de l'anoxie (manque d'O<sub>2</sub>) cérébrale. (On distingue des degrés dans le coma depuis le coma vigil dans lequel le sujet réagit à des stimuli intenses et le coma profond dans lequel on n'obtient aucune réponse sans qu'il y ait mort cérébrale (cf. p. 123), NdT).

Le cycle veille-sommeil est la variation cyclique normale de l'état de conscience. Par opposition à l'état de veille, le sommeil est une altération de la conscience durant laquelle le sujet garde un certain contact avec l'environnement puisqu'il peut être réveillé par des stimuli extérieurs comme la sonnerie réveille du matin à la différence du coma et vit des expériences intérieures comme les rêves.

Le sommeil est un état *actif* et pas seulement la perte de conscience. Le niveau global d'activité du cerveau n'est pas réduit durant le sommeil ; la consommation d'O<sub>2</sub> du cerveau est même supérieure à celle contemporaine de l'état d'éveil.



▲ **TABEAU 5-3**

Comparaison du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal

| CARACTÉRISTIQUE                                                         | TYPE DE SOMMEIL                                                |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                         | Sommeil à ondes lentes                                         | Sommeil paradoxal                                 |
| <b>EEG</b>                                                              | Ondes lentes                                                   | Semblable à l'EEG d'un sujet éveillé              |
| <b>Activité motrice</b>                                                 | Tonus musculaire important ; mouvements fréquents              | Inhibition du tonus musculaire ; pas de mouvement |
| <b>Fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle</b> | Peu de modifications                                           | Irrégulières                                      |
| <b>Rêve</b>                                                             | Rare (extension des pensées de l'état de veille)               | Habituel                                          |
| <b>Pourcentage de la durée du sommeil</b>                               | 80%                                                            | 20%                                               |
| <b>Autres</b>                                                           | Passé par quatre stades ; stade initial obligatoire du sommeil | Mouvements rapides des yeux                       |

Il y a deux grands types de sommeil caractérisés par des différences du tracé électro-encéphalographique et du comportement : le *sommeil à ondes lentes* et le *sommeil paradoxal* (▲ tableau 5-3).

#### ASPECT DE L'EEG DURANT LE SOMMEIL

Le *sommeil à ondes lentes* a quatre stades caractérisés par des ondes de l'EEG de plus en plus lentes et amples, d'où le nom de *sommeil lent* (● figure 5-18). Au début du sommeil, le sujet passe du sommeil léger de stade 1 au sommeil profond de stade 4 en 30 à 45 minutes, puis repasse en sens inverse par les autres stades du sommeil lent pendant le même temps. Dix à 15 minutes de *sommeil paradoxal* marquent la fin de chaque cycle de sommeil lent. Paradoxalement pendant ce temps le tracé EEG change brusquement pour devenir semblable au tracé du plein éveil alors même que le sommeil persiste (d'où le nom de « *sommeil paradoxal* »).

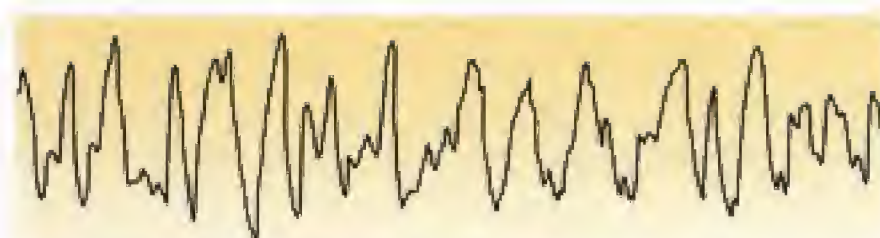
Il y a au cours de la nuit plusieurs cycles d'environ quatre-vingt-dix minutes, la durée du sommeil paradoxal ayant tendance à augmenter au cours des cycles successifs. Dans tous les cycles de sommeil normaux le sommeil lent est suivi de sommeil paradoxal. En moyenne le sommeil paradoxal occupe environ 20 % de la durée totale du sommeil durant l'adolescence et à l'âge adulte. Il y a beaucoup plus de sommeil paradoxal dans l'enfance ; par contraste, il y en a moins et aussi moins de sommeil profond au stade 4 chez les vieillards. Les sujets qui ont moins besoin de sommeil passent proportionnellement plus de temps en sommeil paradoxal et en sommeil profond de stade 4 qu'en sommeil lent plus léger.

#### COMPORTEMENT DURANT LE SOMMEIL

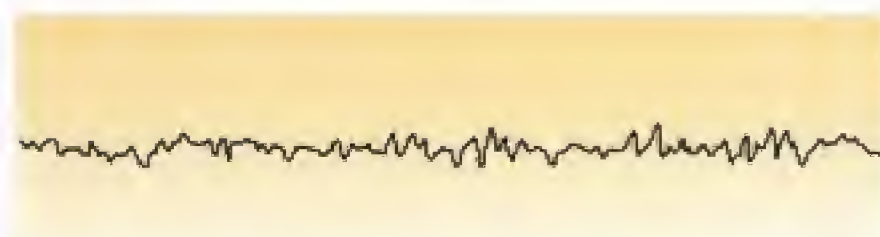
Outre les différences de l'EEG, les deux types de sommeil sont caractérisés par un comportement différent. Il est difficile de fixer

● **FIGURE 5-18**

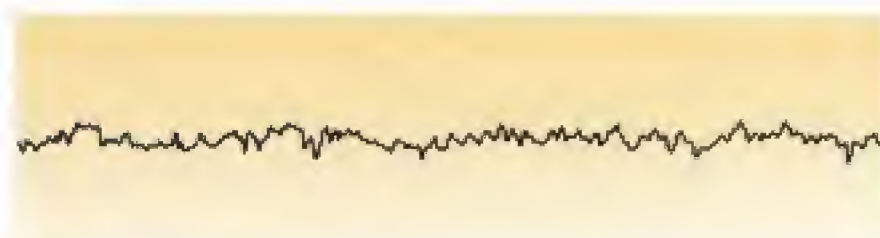
Types d'EEG à différents stades de sommeil. Noter que l'aspect de l'EEG est le même pendant le sommeil paradoxal et chez un sujet éveillé, tandis que l'aspect est très différent pendant le sommeil à ondes lentes.



**Sommeil à ondes lentes, stade 4**



**Sommeil paradoxal**



**Éveil, yeux ouverts**



exactement le moment du passage de la somnolence au sommeil lent. Au cours de celui-ci le tonus musculaire est présent et les changements de position sont fréquents ; la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la pression artérielle sont faiblement réduites ; le sujet peut être réveillé facilement et rêve rarement. L'activité mentale au cours du sommeil lent est moins visuelle que le rêve ; elle est plus abstraite et plausible, comme un prolongement des pensées diurnes sur les événements quotidiens et le sujet ne s'en souvient habituellement pas. Les principales exceptions sont les cauchemars qui ont lieu pendant les stades 3 et 4. C'est aussi durant ces mêmes stades que les sujets parlent ou que se produit le somnambulisme.

Au cours du sommeil paradoxal, il y a une brusque inhibition généralisée du tonus musculaire ; les muscles sont complètement relâchés et l'immobilité est complète. Paradoxalement, il y a de *rapides mouvements des yeux*, (« rapid eye movements » d'où le nom anglais de REM sleep). Le cœur et la respiration deviennent irréguliers et la pression artérielle peut fluctuer. Une autre caractéristique du sommeil REM est le rêve. Il n'est pas sûr que les mouvements des yeux traduisent la « vision » du rêve ; il s'agit plus vraisemblablement d'un programme immuable indépendant du contenu du rêve.

Par l'imagerie cérébrale de volontaires au cours du sommeil paradoxal, on constate l'activité accrue des aires visuelles supérieures et du système limbique, siège des émotions et l'activité réduite du cortex préfrontal, le siège du raisonnement. Ce type d'activité est le substrat des caractéristiques du rêve : imagerie interne visuelle reflétant l'activation de la « banque d'émotions » du sujet sans guère de fil conducteur ou d'interprétation par les circuits complexes de la pensée. C'est pour cela que les rêves ont souvent une forte charge émotionnelle, une sensation fautive du temps et un contenu bizarre qui est accepté comme réel sans être l'objet de critique et sans qu'il y ait de réflexion sur l'étrangeté des scènes.

## ■ Le cycle veille-sommeil dépend probablement d'interactions de trois ensembles nerveux

Le cycle veille-sommeil ainsi que les différents stades du sommeil sont dus aux interactions de trois systèmes du tronc cérébral : (1) un système d'éveil qui fait partie de la formation réticulée activatrice ; (2) un centre du sommeil lent dans l'hypothalamus qui contient des neurones « on » dont on pense qu'ils induisent le sommeil ; et (3) un centre du sommeil paradoxal dans le tronc cérébral qui contient des neurones « on » du sommeil paradoxal qui deviennent très actifs durant celui-ci. Le type d'interaction entre ces trois régions, dont dépend l'alternance de la veille et des deux types de sommeil, est un sujet de recherche. Mais les mécanismes moléculaires sous-tendant ces phénomènes sont mal compris.

Le cycle normal peut facilement être interrompu, le système d'éveil l'emportant sur les systèmes du sommeil plus aisément que l'inverse ; il est plus facile de rester éveillé quand on a sommeil que de s'endormir quand on est bien éveillé. Le système d'éveil peut être activé par des stimuli sensoriels afférents (il peut être difficile de s'endormir quand il y a du bruit) et par des influx descendants arrivant au tronc cérébral en provenance des niveaux supérieurs du système nerveux. La concentration ou des émotions intenses, comme l'anxiété ou l'excitation, peuvent empêcher l'endormissement ; de même, l'activité motrice, par

exemple le fait de se lever et de déambuler, peut réveiller une personne ensommeillée.

## ■ Le rôle du sommeil n'est pas clair

Les humains passent environ un tiers du temps à dormir ; pourquoi le sommeil est-il nécessaire est en grande partie mystérieux. Selon des travaux récents il semble que le sommeil lent et le sommeil paradoxal aient des buts différents. Le sommeil paradoxal donnerait au cerveau le temps de rattrapage nécessaire pour restaurer les processus structuraux et biochimiques dégradés progressivement pendant l'éveil. Cette récupération aurait lieu pendant le sommeil paradoxal. Une autre hypothèse est que le sommeil, particulièrement le sommeil paradoxal, est indispensable pour que le cerveau « change de vitesse » pour réaliser les modifications structurales et biochimiques nécessaires à l'apprentissage et à la mémoire. Ceci expliquerait le besoin considérable de sommeil des petits enfants dont le cerveau est le siège de remaniements profonds de synapses en réponse aux stimuli de l'environnement. Par contre, les individus ayant atteint leur maturité, dont le cerveau subit moins de remaniements, ont moins besoin de sommeil.

La discussion de l'encéphale est terminée et nous passons à l'étude de l'autre composant du SNC la moelle épinière.

## MOELLE ÉPINIÈRE

La moelle épinière est un long cylindre de tissu nerveux prolongeant le tronc cérébral. Sa longueur est d'environ 45 cm et son diamètre est d'environ 2 cm chez un adulte de taille moyenne (environ le diamètre du pouce).

## ■ La moelle épinière est située dans le canal rachidien et les nerfs rachidiens en sortent

La moelle sort du crâne par un trou de la base et est protégée par les vertèbres dans son trajet descendant dans le canal rachidien. Les nerfs rachidiens pairs issus de la moelle épinière sortent du canal rachidien par les trous de conjugaison circonscrits par les pédoncules vertébraux adjacents. Le nom des nerfs rachidiens leur vient de la région de la colonne vertébrale dont ils émergent (● figure 5-19). Il y a huit paires de nerfs cervicaux (de C1 à C8), douze de nerfs intercostaux, cinq de nerfs lombaires, cinq de nerfs sacrés et une de nerfs coccygiens.

Au cours du développement la colonne vertébrale devient plus longue que la moelle épinière d'environ 25 cm. De ce fait les segments de la moelle d'où émergent les nerfs rachidiens ne sont pas alignés avec les espaces intervertébraux correspondants si bien que la plupart des nerfs rachidiens cheminent le long de la moelle avant de sortir du trou de conjugaison correspondant. La moelle épinière elle-même ne descend pas en-dessous de la première ou de la seconde vertèbre lombaire de sorte que les nerfs restants, lombaires, sacrés et coccygiens forment un long faisceau appelé du fait de son aspect queue de cheval avant d'émerger de la colonne vertébrale (● figure 5-19b).



■ La matière blanche de la moelle épinière est organisée en faisceaux

Malgré quelques différences régionales, l'anatomie transversale de la moelle épinière est sensiblement la même sur toute sa longueur (● figure 5-20). À l'opposé de la matière grise du cerveau la substance grise de la moelle, qui a la forme d'un H ou d'un papillon est située au centre et est entourée par la substance blanche. Comme dans l'encéphale, la substance grise est faite essentiellement de corps cellulaires avec leurs dendrites, d'interneurones et de cellules gliales. La substance blanche est organisée en faisceaux constitués de fibres nerveuses (longs axones d'interneurones) de même fonction et formant des colonnes le long de la moelle. Chacun des faisceaux naît ou se termine dans une région particulière du cerveau et transporte une information spécifique. Certains sont des faisceaux ascendants, allant

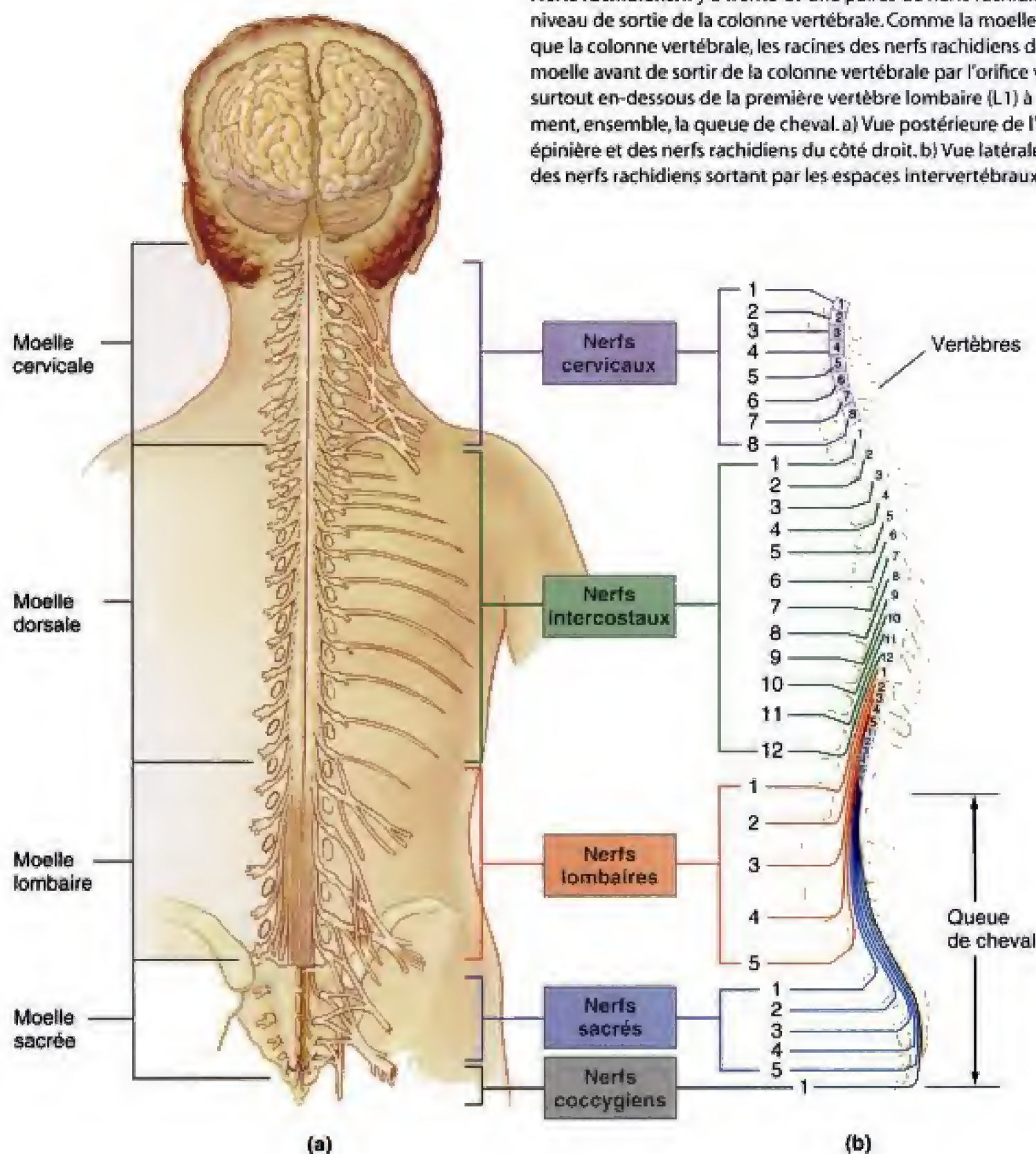
de la moelle à l'encéphale auquel ils apportent des signaux provenant des voies afférentes périphériques. Les autres sont des faisceaux descendants, allant de l'encéphale à la moelle et transportant des messages originaux du cerveau vers les neurones périphériques efférents. Du fait de la spécificité des signaux véhiculés par les différents faisceaux, des lésions localisées de la moelle peuvent perturber certaines de ces fonctions en laissant d'autres intactes.

- Les nerfs rachidiens contiennent de fibres afférentes et efférentes

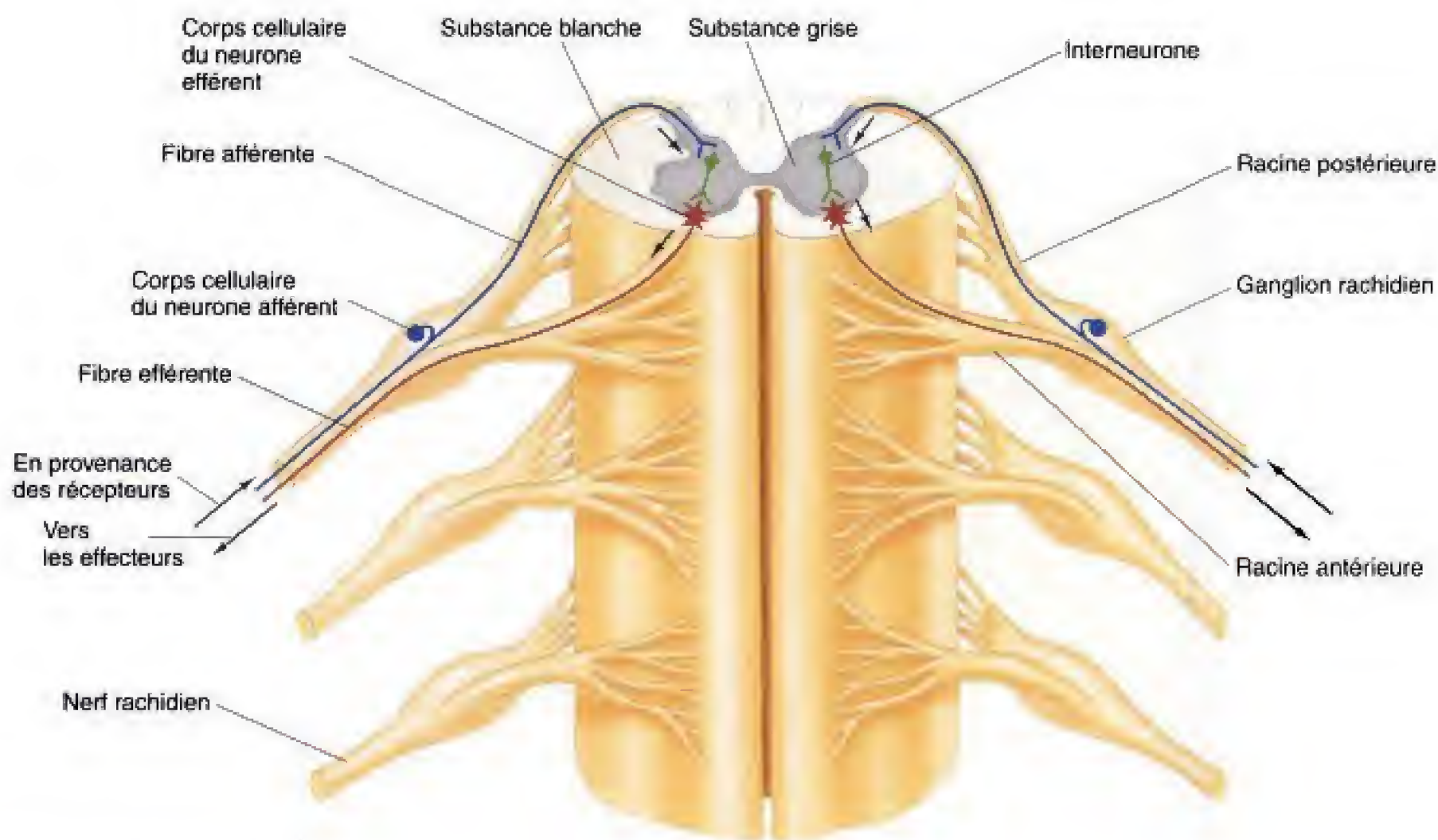
Les nerfs rachidiens sont constitués de chaque côté de la moelle par la réunion d'une racine antérieure et d'une racine postérieure (● figure 5-20). Les fibres afférentes porteuses de signaux entrants pénètrent dans la moelle par la racine postérieure ; les fibres efférentes porteuses de signaux vers la périphérie quittent

● **FIGURE 5-19**

**Nerfs rachidiens.** Il y a trente-et-une paires de nerfs rachidiens nommés d'après leur niveau de sortie de la colonne vertébrale. Comme la moelle épinière est plus courte que la colonne vertébrale, les racines des nerfs rachidiens descendent le long de la moelle avant de sortir de la colonne vertébrale par l'orifice vertébral correspondant, surtout en-dessous de la première vertèbre lombaire (L1) à partir de laquelle ils forment, ensemble, la queue de cheval. a) Vue postérieure de l'encéphale, de la moelle épinière et des nerfs rachidiens du côté droit. b) Vue latérale de la moelle épinière et des nerfs rachidiens sortant par les espaces intervertébraux.







● FIGURE 5-20

**Section transversale de la moelle épinière.** Représentation schématique d'une section transversale de la moelle épinière illustrant les rapports entre celle-ci et les nerfs rachidiens. Les fibres afférentes entrent par la racine postérieure et les fibres efférentes sortent par la racine antérieure. Les fibres afférentes et efférentes réunies forment le nerf rachidien.

la moelle par la racine antérieure. À chaque niveau, les corps cellulaires des neurones afférents de la racine postérieure sont groupés pour former le **ganglion rachidien** (un ensemble de corps cellulaires situé en dehors du SNC est appelé un ganglion tandis qu'un même ensemble situé dans le SNC est appelé un **centre** ou un **noyau**). Les corps cellulaires des neurones efférents sont situés dans la substance grise de la moelle et leur axone en sort par la racine antérieure.

À chaque niveau, la racine postérieure et la racine antérieure se réunissent pour former le nerf rachidien qui émerge de la colonne vertébrale (● figure 5-20). Un nerf rachidien contient des fibres afférentes et des fibres efférentes réunissant une région particulière du corps à la moelle épinière. Il ne faut pas confondre *nerf* et *neurone*. Un nerf est un faisceau de fibres nerveuses périphériques efférentes et afférentes suivant le même chemin et enveloppées par une même gaine de tissu conjonctif. Un nerf ne contient pas un neurone entier, il contient seulement des axones (dont certains, ceux des fibres afférentes, sont en réalité de longues dendrites) ; (par définition il n'y a pas de nerfs dans le SNC mais des faisceaux de fibres nerveuses). Dans un nerf, les fibres nerveuses n'exercent pas d'influence les unes sur les autres, elles cheminent ensemble de même que des lignes téléphoniques individuelles passant par le même câble véhiculent des conversations privées sans interférence entre elles.

Les 31 paires de nerfs rachidiens et les 12 paires de nerfs crâniens constituent le **système nerveux périphérique**. En aval de leur émergence, les nerfs rachidiens se ramifient pour former un

réseau étendu de nerfs périphériques destinés aux tissus et organes. Chaque étage de la moelle épinière donne naissance à une paire de nerfs rachidiens dont les fibres afférentes et efférentes innervent une région particulière de l'organisme. De ce fait, le siège et l'étendue de déficits moteurs ou sensoriels associés aux lésions de la moelle épinière peuvent avoir une importance clinique pour le diagnostic du siège et de l'étendue de la lésion médullaire.

### ■ La moelle épinière est le siège de l'intégration de nombreux réflexes élémentaires

La moelle épinière occupe une situation stratégique entre l'encéphale et les fibres afférentes et efférentes du système nerveux périphérique ; ceci lui permet de remplir ses deux fonctions primordiales : (1) être un lieu de transmission d'informations entre l'encéphale et le reste de l'organisme et (2) être le siège de l'intégration de signaux afférents et de messages efférents dans une activité réflexe ne mettant pas en jeu l'encéphale. Un tel réflexe porte le nom de **réflexe spinal**.

Un réflexe est une activité automatique sans participation consciente. Il y a deux grandes catégories de réflexes : (1) des **réflexes simples** ou **élémentaires** qui sont innés et ne nécessitent aucun apprentissage, par exemple la fermeture des paupières quand un objet quelconque s'approche des yeux ; (2) des **réflexes acquis** ou **conditionnés** qui résultent de l'apprentissage et de l'entraînement comme ceux d'un pianiste qui presse sur la



Le geste sportif doit être appris. Dans la plupart des cas, de puissants réflexes élémentaires doivent être vaincus pour la bonne exécution du geste. L'apprentissage de la plongée est, au début, très difficile. De puissants réflexes de redressement de la tête contrôlés par les récepteurs sensoriels du cou et de l'oreille interne tendent à redresser la tête avant que le plongeur débutant entre dans l'eau ce qui est cause de ce que l'on appelle familièrement un « plat ». Dans un plongeur en arrière, le réflexe de redres-

sement de la tête fait que le débutant arrive sur le dos ou même en position assise. Pour accomplir tout mouvement comportant une rotation du corps, comme un saut périlleux arrière ou tout autre mouvement postural anormal, le sujet doit apprendre à inhiber volontairement les réflexes posturaux élémentaires. Pour cela, il doit se concentrer sur les positions spécifiques du corps au cours du mouvement. Par exemple, au cours du saut périlleux, le sujet doit se concentrer pour garder la tête fléchie et se tenir fort les

genoux. Après que le mouvement ait été maintes fois répété, de nouvelles connexions synaptiques se sont établies dans le SNC et les nouveaux réflexes ou réflexes conditionnés se substituent aux réflexes naturels. L'entraînement sportif doit être poursuivi jusqu'à ce que le geste soit devenu automatique ; une fois ce stade atteint, l'athlète peut se concentrer au cours d'une compétition sur la stratégie ou le mouvement suivant de son programme.

touche correspondant à la note lue sur la partition. Le musicien lit la musique et la joue automatiquement mais au prix d'un entraînement volontaire considérable. (Pour la discussion du rôle des réflexes acquis dans de nombreux talents sportifs, voir l'encadré ► En plus de l'essentiel, p. 138).

## ARC RÉFLEXE

Les éléments mis en jeu dans une activité réflexe constituent un arc réflexe qui comporte typiquement cinq éléments de base :

1. le récepteur
2. la voie nerveuse afférente
3. le centre d'intégration
4. la voie nerveuse efférente
5. l'effecteur.

Le récepteur répond à un stimulus qui est un phénomène physique ou chimique dans l'environnement du récepteur. En réponse au stimulus, le récepteur cause la production de potentiels d'action qui sont véhiculés par la voie afférente jusqu'au centre d'intégration. Celui-ci est en règle générale dans le SNC. La moelle épinière et le tronc cérébral sont les centres d'intégration des réflexes élémentaires, tandis que les niveaux supérieurs du SNC le sont pour les réflexes acquis. Le centre intégrateur traite toutes les informations reçues du récepteur et d'ailleurs « décide » la réponse à apporter. Les instructions, qui émanent du centre intégrateur, sont transmises par la voie efférente aux effecteurs, muscle ou glande, qui exécutent la réponse. À la différence des multiples possibilités des comportements conscients, la réponse réflexe est univoque car elle passe toujours par le même arc réflexe.

## RÉFLEXE DE RETRAIT

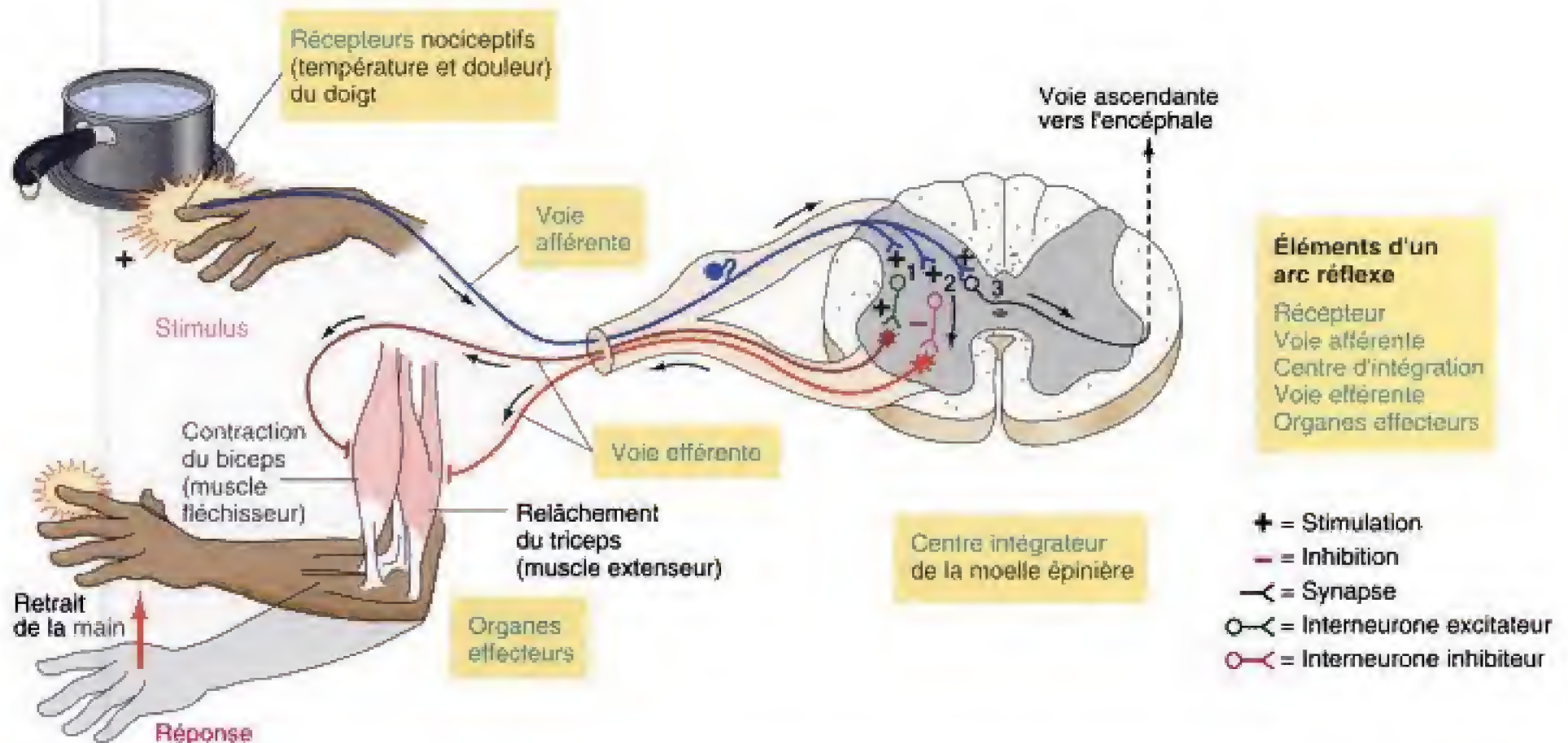
L'intégration d'un réflexe spinal a lieu dans la moelle épinière ; c'est-à-dire que tous les composants nécessaires pour relier les influx afférents à la réponse efférente sont situés dans celle-ci. Le réflexe de retrait (réflexe des fléchisseurs) sert d'illustration du réflexe spinal (● figure 5-21). Si l'on touche un objet brûlant, ou en cas de stimulus douloureux, le retrait de la main est réflexe, ce qui l'éloigne du stimulus pénible. Il y a différents récepteurs cutanés, au chaud, au froid, au toucher, à la pression et à la douleur. Toutes les informations correspondantes sont véhiculées par des potentiels d'action mais le SNC peut distinguer les stimuli puisque chacun d'entre eux active des récepteurs spécialisés et, par conséquent, une voie afférente spécifique.

Quand le seuil du récepteur est atteint, il émet un potentiel d'action. Plus le stimulus est intense, plus la fréquence des potentiels d'action générés et transmis au SNC est grande. Une fois dans la moelle, les neurones afférents divergent et forment des synapses avec plusieurs catégories d'interneurones (les numéros de la liste ci-dessous correspondent à ceux de la légende de ● la figure 5-21).

1. Le neurone afférent activé stimule des interneurones excitateurs qui, dans l'exemple du réflexe de retrait, stimulent les motoneurones des muscles fléchisseurs, biceps dans le cas du membre supérieur. La contraction du biceps cause la flexion du bras et éloigne la main du stimulus pénible déclenchant.
2. Le neurone afférent stimule aussi des interneurones inhibiteurs des motoneurones des muscles antagonistes du biceps, ici le triceps, dont ils empêchent la contraction. La contraction du triceps cause l'extension de l'avant-bras. Si elle avait lieu simultanément à celle du biceps, elle s'opposerait à la flexion du bras. Il y a donc dans le réflexe de retrait inhibition automatique des muscles antagonistes des effecteurs de la réponse attendue. Le type de connexions neuronales telles que les motoneurones d'un muscle (ou groupe musculaire) sont stimulés et ceux des muscles antagonistes sont inhibés porte le nom d'innervation réciproque.
3. Le neurone afférent stimule en outre d'autres interneurones qui font remonter le signal le long de la moelle épinière jusqu'à l'encéphale en suivant des voies ascendantes. Ce n'est qu'une fois le cortex atteint que le sujet prend conscience de la nature et du siège du stimulus. En outre, l'information correspondant à celui-ci peut être mémorisée et la situation analysée : quelle en est la cause, que faire à son sujet, etc. Cette activité consciente déborde largement le réflexe spinal.

De façon caractéristique, le cerveau peut modifier le réflexe de retrait comme tout autre réflexe spinal. Il peut envoyer le long de voies descendantes des influx, destinés aux motoneurones des muscles en jeu et susceptibles de l'emporter sur les influx afférents issus des récepteurs de sorte que la contraction réflexe du biceps n'ait pas lieu en dépit du stimulus pénible. Quand on pique la pulpe d'un doigt pour obtenir un échantillon de sang, des récepteurs à la douleur sont stimulés ce qui déclenche le réflexe de retrait. Mais sachant que l'on ne doit pas retirer le doigt, on peut consciemment empêcher le réflexe grâce à des commandes inhibitrices déclenchant des PPSI dans les motoneurones du biceps et des commandes excitatrices déclenchant





● FIGURE 5-21

**Réflexe de retrait (des fléchisseurs).** Quand un stimulus douloureux active des récepteurs du doigt, des potentiels d'action nés dans la voie afférente correspondante conduisent les signaux électriques vers le SNC. Une fois dans la moelle épinière, l'axone du neurone afférent diverge vers trois groupes de neurones : 1) interneurones excitateurs qui stimulent les motoneurones des muscles de la flexion, ici le biceps, ce qui cause la flexion de l'avant-bras sur le bras et écarte le doigt du stimulus douloureux ; 2) interneurones inhibiteurs qui inhibent les nerfs moteurs des muscles antagonistes (ici le triceps), ce qui évite sa contraction contre-productive et facilite la flexion ; 3) des interneurones ascendants qui véhiculent le signal le long d'une voie ascendante jusqu'au cerveau, d'où la sensation douloureuse et, éventuellement, son stockage dans la mémoire.

des PPSE dans ceux du triceps. L'activité de ces motoneurones efférents résulte de l'intégration qu'ils font de tous les influx qu'ils reçoivent. Les motoneurones du biceps soumis à plus de PPSE d'origine volontaire que de PPSE d'origine réflexe ne sont pas dépolarisés jusqu'au seuil et ne sont pas activés ; le biceps n'est donc pas stimulé et la main n'est pas retirée. Simultanément, les motoneurones du triceps sont soumis à plus de PPSE d'origine volontaire que de PPSE d'origine réflexe, de sorte que leur seuil est atteint et qu'ils donnent naissance à des potentiels d'action qui entraînent la contraction du triceps ce qui contribue à maintenir le bras tendu malgré le stimulus douloureux. Ainsi le réflexe de retrait est supplanté.

### RÉFLEXE D'ÉTIREMENT

Un seul réflexe est plus simple que le réflexe de retrait, c'est le réflexe d'étirement dans lequel les neurones afférents provenant de récepteurs à l'étirement d'un muscle squelettique se terminent directement sur les motoneurones efférents du même muscle dont ils causent la contraction qui s'oppose à l'étirement. Il s'agit d'un réflexe monosynaptique, mettant en jeu un seul relais synaptique entre les neurones afférents et efférents. Tous les autres réflexes, notamment le réflexe de retrait précédemment décrit, sont polysynaptiques parce qu'il y a des interneurones et donc plusieurs synapses entre les neurones afférents et efférents.

### AUTRES ACTIVITÉS RÉFLEXES

En plus des réflexes de défense, comme le réflexe de retrait, et des réflexes posturaux élémentaires, des réflexes spinaux élémentaires contrôlent l'évacuation des organes pelviens (par exemple la défécation, la miction, l'éjaculation) ; tous peuvent être, au moins temporairement, inhibés par les centres nerveux supérieurs.

L'arc réflexe n'est pas aussi clairement défini dans tous les cas mais le principe de base d'une réponse réflexe à un stimulus demeure. Les voies de réponses inconscientes peuvent différer de l'arc réflexe typique de différentes façons :

1. *Certaines réponses mettent en jeu une étape hormonale.* Un réflexe particulier peut mettre en jeu seulement des neurones, ou des neurones et des hormones, ou même uniquement des hormones (il ne s'agit plus dans ce dernier cas d'un réflexe *stricto sensu*, NdT).
2. *Certaines réponses locales ne passent ni par des nerfs ni par des hormones.* Par exemple la dilatation des vaisseaux d'un muscle au travail est due à des changements biochimiques locaux de sorte que le débit de sang augmente en proportion des besoins du métabolisme musculaire. (En outre certaines réponses locales sont dues à la libération d'un neuromédiateur par les terminaisons périphériques d'un neurone afférent ; c'est le cas de la vasodilatation cutanée au voisinage immédiat d'un stimulus comme une éraflure et est connu sous le nom de réflexe d'axone, NdT).





## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Pour pouvoir interagir de façon appropriée avec l'environnement extérieur de façon à demeurer viable, par exemple en se procurant des aliments et en assurant les ajustements internes nécessaires au maintien de l'homéostasie, l'organisme doit être informé des changements de l'environnement et du milieu intérieur et doit être capable de traiter ces informations et d'envoyer aux organes effecteurs, muscles et glandes notamment, les ordres nécessaires à l'obtention des résultats désirés. Le système nerveux, l'un des deux grands systèmes de contrôle dont dispose l'organisme, a un rôle crucial dans ces communications vitales. Le système nerveux central (SNC), qui comprend l'encéphale et la moelle épinière, reçoit des informations sur l'environnement et sur le milieu intérieur par l'intermédiaire des nerfs afférents. Après avoir trié, traité et intégré les informations, le SNC envoie par les nerfs efférents des directives afin que se produisent les réponses appropriées des muscles et des glandes.

Par le moyen de signaux électriques efficaces, le système nerveux est particulièrement important pour contrôler les réponses rapides de l'organisme. De nombreuses activités des muscles et des glandes soumises à l'influence du système nerveux sont importantes pour l'homéostasie. Le SNC est le siège principal de l'intégration des messages afférents et efférents. Il est responsable du couplage entre une réponse appropriée et une information afférente de façon que la survie de l'organisme ne soit pas mise en cause. Par exemple, le SNC quand il est informé de la baisse dangereuse de la pression artérielle envoie des commandes appropriées au cœur et aux vaisseaux afin de la faire remonter à sa valeur normale. De même, quand il est informé de l'excès de chaleur de l'organisme le SNC commande la pro-

duction par les glandes sudoripares de sueur dont l'évaporation a un effet refroidissant qui tend à ramener la température vers sa valeur normale. En l'absence de cette capacité de traiter et d'intégrer l'information dans le SNC, le maintien de l'homéostasie d'un organisme aussi complexe que l'organisme humain serait impossible.

Au niveau le plus simple, la moelle épinière est le centre d'intégration de beaucoup de réflexes de défense, comme le réflexe de retrait qui éloigne d'un stimulus douloureux et de réflexes d'évacuation des viscères creux, comme la vessie. L'encéphale, outre qu'il est un centre intégrateur plus complexe d'influx afférents et de messages efférents, est responsable du lancement des mouvements volontaires, de la conscience de l'environnement extérieur et du soi, du langage et de phénomènes nerveux complexes comme la pensée, l'apprentissage, la mémoire, la conscience, les émotions et les traits de personnalité. Toute activité du système nerveux, des pensées les plus intimes à la commande des mouvements volontaires, du plaisir éprouvé en écoutant de la musique au souvenir d'événements anciens, est en fin de compte liée à la propagation de potentiels d'action le long de neurones et à la transmission chimique entre les cellules nerveuses.

Le système nerveux est devenu de plus en plus complexe au cours de l'évolution. Des niveaux supérieurs et plus complexes de l'encéphale se sont superposés aux régions plus anciennes et primitives. Beaucoup des activités élémentaires nécessaires à la survie sont le fait des parties les plus anciennes de l'encéphale. Les niveaux supérieurs modifient, renforcent ou suppriment progressivement des activités coordonnées par les niveaux inférieurs, réalisant un dispositif de commandes hiérarchisé ; ils sont aussi dotés de capacités nouvelles. Beaucoup des activités nerveuses supérieures ne sont pas directement concernées par la survie mais sont un apport inestimable pour la qualité de vie.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Organisation du système nerveux (pp. 110-111)

- Le système nerveux est constitué par le système nerveux central (SNC), qui inclut l'encéphale et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique qui est fait des fibres nerveuses afférentes et efférentes qui véhiculent des informations dirigées vers le SNC et le quittant, respectivement (cf. figure 5-1).
- Les trois classes de neurones, les neurones afférents, les neurones efférents et les interneurones, sont les cellules excitables du système nerveux (cf. figure 5-2) (1) Les neurones afférents renseignent le SNC sur la situation dans l'environnement extérieur et dans l'organisme. (2) Les neurones efférents véhiculent les instructions émises par le SNC vers les organes effecteurs, en particulier les muscles et les glandes. (3) Les interneurones sont responsables de l'intégration des informations afférentes et de la mise en forme des commandes efférentes appropriées ainsi que des fonctions mentales supérieures de la pensée.

### Protection et nutrition de l'encéphale (pp. 111-114)

- Les cellules gliales jouent le rôle de tissu conjonctif dans le SNC et assurent le soutien physique et chimique des neurones.
- Les quatre variétés de cellules gliales sont les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de la microglie et les cellules épendymaires (cf. figures 5-3 et 5-4)

- L'encéphale dispose de plusieurs protections ce qui est important car les neurones ne sont pas capables de se reproduire pour remplacer ceux qui sont endommagés. (1) L'encéphale est entouré par la triple couche protectrice des méninges et par une enveloppe osseuse rigide. (2) Le liquide cérébro-spinal, contenu et s'écoulant dans l'espace méningé, forme un coussin protecteur qui protège le cerveau contre les ébranlements (3) La protection contre les agressions de nature chimique est assurée par la barrière hémato-encéphalique qui limite l'accès au cerveau de substances contenues dans le sang.
- Le cerveau a besoin en permanence d'O<sub>2</sub> et de glucose car il est incapable de produire de l'ATP en l'absence de l'une ou l'autre de ces substances.

### Généralités sur le système nerveux central (pp. 114-116)

- Aucune région du cerveau n'agit indépendamment des autres et le cerveau est organisé en réseaux de neurones situés dans des régions précises et responsables de tâches particulières.
- Les parties de l'encéphale allant des régions primitives inférieures aux régions supérieures les plus évoluées sont le tronc cérébral, le cervelet, l'hypothalamus, le thalamus, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral (cf. tableau 5-1 et figure 5-5).



### **Cortex cérébral (pp. 116-123)**

- Le cortex cérébral est la couche périphérique de substance grise qui entoure la substance blanche sous-jacente ; la substance blanche est constituée par des fibres nerveuses qui relient le cortex à d'autres régions. Le cortex lui-même est fait essentiellement de corps cellulaires, de dendrites de neurones et de cellules gliales.
- La responsabilité ultime de beaucoup de fonctions bien définies appartient à des régions particulières du cortex : (1) le lobe occipital est le siège du cortex visuel ; (2) le cortex auditif est situé dans le lobe temporal ; (3) le lobe pariétal est responsable de la réception et du traitement des informations sensorielles (somesthésiques et proprioceptives) ; (4) le lobe frontal, dans lequel se situent le cortex moteur primaire et les aires motrices supérieures, est responsable de la mise en action du mouvement volontaire (cf. figures 5-6 à 5-9).
- La capacité langagière dépend de l'activité intégrée de deux aires primaires, l'aire de Broca et l'aire de Wernicke, situées habituellement dans l'hémisphère gauche (cf. figure 5-7).
- Les aires associatives du cortex n'ont pas de rôle spécifique dans l'exploitation des informations sensorielles, dans les commandes motrices et dans le langage. Ces aires font la liaison entre les informations sensorielles et les comportements pertinents ; elles ont aussi un rôle crucial dans les fonctions cérébrales supérieures comme la mémoire et la prise de décisions. Elles comportent le cortex d'association préfrontal, le cortex d'association pariéto-temporo-occipital et le cortex d'association limbique (cf. figures 5-7 et 5-10).

### **Noyaux de la base, thalamus et hypothalamus (pp. 123-126)**

- Les formations sous-corticales, qui incluent les noyaux gris centraux, le thalamus et l'hypothalamus, ont des interactions considérables avec le cortex dans l'exercice de leurs activités (cf. figures 5-12 et 5-13).
- Les noyaux gris centraux inhibent le tonus musculaire, coordonnent les contractions lentes et durables des muscles posturaux et suppriment les mouvements parasites inutiles.
- Le thalamus est un relais où a lieu le traitement préliminaire des informations sensorielles en route vers le cortex. Il est responsable de la perception grossière des sensations et d'un certain niveau de conscience.
- L'hypothalamus intervient dans beaucoup de fonctions en jeu dans l'homéostasie notamment par le contrôle étroit qu'il exerce sur les systèmes nerveux autonome et endocrine.

### **Système limbique et ses relations fonctionnelles avec le cortex supérieur (pp. 126-130)**

- Le système limbique, qui inclut une partie de l'hypothalamus et d'autres parties du prosencéphale qui entourent le tronc cérébral, est responsable des émotions et des comportements innés, élémentaires liés à la survie. Il a aussi un rôle important dans la motivation et l'apprentissage (cf. figure 5-14).
- ➔ Il y a deux types de mémoire : (1) la mémoire à court terme de faible capacité et de courte durée, codée au moins partiellement par des modifications temporaires de l'activité de synapses pré-existantes, et (2) la mémoire à long terme de grande capacité et reposant sur des traces mnésiques durables qui sont probablement des modifications relativement permanentes de structure ou de fonction de synapses entre des neurones préexistants. L'augmentation de synthèse de protéines est la base de ces changements durables (cf. tableau 5-2).
- L'hippocampe et les structures associées sont particulièrement importantes pour la mémoire déclarative portant sur des objets, des situations et des événements spécifiques.

- Le cervelet et des structures associées sont spécialement importants dans la mémoire procédurale ou mémoire du « comment faire » qui a trait aux talents gestuels acquis par l'entraînement.
- Le cortex d'association préfrontal est le siège de la mémoire de travail qui stocke temporairement des données actuelles pertinentes — informations et connaissances tant nouvelles que récupérées dans la mémoire —, qui les manipule et les relie entre elles dans les processus supérieurs de raisonnement.

### **Cervelet (pp. 130-131)**

- L'archéocervelet contribue au maintien de l'équilibre et contrôle les mouvements oculaires.
- Le paléocervelet renforce le tonus musculaire et participe à la coordination du mouvement volontaire. Il est particulièrement important pour l'exécution harmonieuse des mouvements rapides rythmiques.
- Le néocervelet contribue au déclenchement du mouvement volontaire et au stockage de la mémoire procédurale (cf. figure 5-15).

### **Tronc cérébral (pp. 131-135)**

- Le tronc cérébral relie la moelle épinière aux niveaux supérieurs du cerveau.
- C'est le lieu d'origine des nerfs crâniens (cf. figure 5-16). Il contient des centres contrôlant des fonctions respiratoires, circulatoires et digestives ainsi que les réflexes posturaux ; il contrôle le niveau général de vigilance du cortex et est à l'origine du cycle sommeil-veille.
- Le niveau de conscience dépend de l'interaction cyclique entre un système d'éveil (la formation réticulée activatrice) originaire du tronc cérébral, un centre du sommeil lent situé dans l'hypothalamus et un centre du sommeil paradoxal situé dans le tronc cérébral (cf. figure 5-17).
- Le sommeil est un processus actif et pas seulement la perte de l'état d'éveil. Pendant le sommeil, il y a alternance cyclique de sommeil à ondes lentes et de sommeil paradoxal.
- Le sommeil lent est caractérisé par la présence d'ondes lentes sur l'EEG et peu de modifications par rapport à l'état de veille hormis la perte de conscience du monde extérieur (cf. figure 5-18).
- Le sommeil paradoxal est caractérisé par un tracé de l'EEG analogue à celui de l'état éveillé, de rapides mouvements des yeux, le rêve et de profondes modifications du comportement (cf. figure 5-18).

### **Moelle épinière (pp. 135-139)**

- La moelle épinière a deux fonctions vitales. Premièrement, c'est le lieu de passage des neurones reliant l'encéphale au système nerveux périphérique. Toutes les communications ascendantes et descendantes passent par des faisceaux bien définis de la substance blanche située à la périphérie de la moelle. Deuxièmement, c'est le centre intégrateur des réflexes spinaux dont certains réflexes élémentaires de protection et de posture ainsi que de réflexes d'évacuation des viscères pelviens.
- Les éléments d'un arc réflexe élémentaire sont le récepteur, la voie afférente, le centre intégrateur, la voie efférente et l'effecteur (cf. figure 5-21).
- La substance grise, en position centrale dans la moelle épinière contient les interneurones reliant les voies afférentes et efférentes ainsi que les corps cellulaires des neurones efférents (cf. figure 5-20).
- Les fibres afférentes et efférentes se réunissent pour former les nerfs rachidiens pairs. Ces nerfs émergent de la moelle sur toute sa longueur et innervent des régions particulières du corps (cf. figures 5-19 et 5-20).



## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (Réponses p. A-40)

1. Vrai ou faux. La principale fonction du LCR est de nourrir le cerveau.
2. Vrai ou faux. Le cerveau peut utiliser le métabolisme anaérobie en cas d'urgence quand l'apport en  $O_2$  est insuffisant.
3. Vrai ou faux. La lésion de l'hémisphère cérébral gauche cause la paralysie et la perte de sensibilité du côté gauche du corps.
4. Vrai ou faux. La représentation de la main et de la bouche occupe une surface démesurée dans les aires motrices et sensorielles du cortex.
5. Vrai ou faux. Les capacités musicales et artistiques sont plutôt le fait de l'hémisphère cérébral gauche tandis que les aptitudes verbales et analytiques sont plutôt le fait de l'hémisphère droit.
6. Le transfert de données de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme porte le nom de \_\_\_\_\_.
7. Les fibres afférentes pénètrent dans la moelle épinière par la racine \_\_\_\_\_ et les fibres efférentes en sortent par la racine \_\_\_\_\_.
8. Faire correspondre les réponses a à f aux énoncés 1 à 6.  

|                                                                                                        |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| _____ 1. est constitué de nerfs véhiculant des informations entre le SNC et la périphérie              | (a) système nerveux somatique ;    |
| _____ 2. est constitué par l'encéphale et la moelle épinière                                           | (b) système nerveux autonome ;     |
| _____ 3. est la subdivision du système nerveux périphérique qui apporte des signaux au SNC             | (c) système nerveux central ;      |
| _____ 4. est la subdivision du système nerveux périphérique qui transporte des signaux émis par le SNC | (d) système nerveux périphérique ; |
| _____ 5. innerve les muscles squelettiques                                                             | (e) voie efférente ;               |
| _____ 6. innerve les muscles lisses et cardiaque et les glandes.                                       | (f) voie afférente.                |

9. Faire correspondre la réponse a, b, ou c aux neurones dont les caractéristiques sont numérotées de 1 à 7 (la même caractéristique peut appartenir à plusieurs catégories de neurones)  
(a) neurones afférents  
(b) neurones efférents  
(c) interneurones  
  1. leurs terminaisons périphériques sont des récepteurs
  2. sont entièrement situés dans le SNC
  3. sont en majeure partie situés dans le système nerveux périphérique
  4. innervent des muscles ou des glandes
  5. n'ont pas de synapses sur leur corps cellulaire
  6. sont les plus nombreux des neurones
  7. sont responsables des émotions, de la pensée, de la mémoire, etc.

### Questions rédactionnelles

1. Discuter les fonctions des astrocytes, des oligodendrocytes, des cellules de l'épendyme, des cellules de la microglie et de la barrière hémato-encéphalique.
2. Comparer la composition de la substance grise et de la substance blanche.
3. Dessiner schématiquement et indiquer le nom des principales aires fonctionnelles du cortex cérébral ; préciser les fonctions de chacune d'entre elles.
4. Discuter le rôle du thalamus, de l'hypothalamus, des noyaux de la base, du système limbique, du cervelet et du tronc cérébral.
5. Définir les *sensations somesthésiques* et *proprioceptives*.
6. Qu'est-ce que l'électroencéphalogramme ?
7. Discuter le rôle respectif des aires du langage de Broca et de Wernicke.
8. Comparer mémoire à court terme et mémoire à long terme.
9. Qu'est-ce que le système réticulé activateur ?
10. Comparer le sommeil lent et le sommeil paradoxal.
11. Faire un schéma d'une coupe transversale de la moelle épinière et indiquer le nom des différentes parties.
12. Énumérer les cinq composantes de l'arc réflexe élémentaire.
13. Distinguer un réflexe monosynaptique et un réflexe polysynaptique.

## SUJETS DE RÉFLEXION

### Explications (p. A-40)

1. Des études ayant pour but d'évaluer les propriétés particulières à chaque hémisphère cérébral ont été faites chez des individus dont le *corps calleux* a été sectionné. Alors même qu'il n'y a pas de modifications évidentes du comportement, de l'intellect et de la personnalité parce que chaque hémisphère reçoit les mêmes informations, on constate des déficits dans des tests conçus de sorte qu'un seul hémisphère ait accès à l'information. Un tel test consiste à restreindre les stimuli visuels à un seul hémisphère. Du fait du croisement des voies optiques entre les yeux et le cortex occipital, l'information provenant du champ visuel droit atteint uniquement le cortex occipital gauche et celle provenant du champ visuel gauche atteint uniquement le cortex occipital droit. En cas de section du corps calleux, le sujet auquel on présente un objet de façon que le stimulus visuel atteigne seulement l'hémisphère gauche est capable de décrire l'objet ; par contre si

le stimulus atteint seulement l'hémisphère droit, il nie avoir vu l'objet. Cependant l'hémisphère a bien reçu le stimulus visuel comme ceci est prouvé par l'emploi de tests ne faisant pas appel au langage. De plus un tel individu, quoiqu'il nie avoir vu un objet présenté au seul hémisphère droit, est capable de choisir l'objet en question au sein d'un groupe d'objets différents et en éprouve de la surprise. Comment expliquez-vous cette observation ?

2. Parmi les symptômes énumérés ci-dessous lequel est / lesquels sont le plus probable / probables après un coup violent porté derrière la tête :  
  - a. paralysie
  - b. perturbation de l'audition
  - c. troubles visuels
  - d. sensation de brûlure
  - e. trouble de la personnalité.



3. L'hormone insuline stimule l'entrée du glucose porté par un transporteur dans toutes les cellules sauf celles du SNC. Le prélèvement de glucose du sang par les neurones ne dépend pas de l'insuline. Sachant que le cerveau a en permanence besoin de glucose, quel serait, selon vous, l'effet d'un excès d'insuline sur le cerveau ?

2. Donnez des exemples de réflexes conditionnés que vous avez acquis.

3. Dans quel cas est-il contre-indiqué de donner un médicament dissolvant les caillots sanguins à un sujet victime d'accident vasculaire cérébral ?

---

## APPLICATION CLINIQUE

---

### Explication (p. A-40)

M. ..., qui avait pris sa retraite depuis peu, s'est plaint de mal de tête brutal et d'étourdissement alors qu'il jouait au golf un après-midi. Ces symptômes furent rapidement suivis par l'engourdissement et la paralysie localisée à la moitié supérieure droite du corps avec en plus

la perte de la parole. Le diagnostic porté dans le service d'urgence où il avait été transporté était celui d'accident vasculaire cérébral. En vous fondant sur les troubles neurologiques observés, indiquez le siège de la région du cerveau atteinte.



## Système nerveux (Système nerveux périphérique)

Les systèmes et appareils  
de l'organisme sont responsables  
de l'homéostasie

## Homéostasie

Le système nerveux, qui est l'un des deux  
grands systèmes de contrôle de l'organisme,  
règle de nombreuses activités qui servent  
à maintenir la stabilité du milieu intérieur.

L'homéostasie  
est essentielle  
à la survie  
des cellules

Cellules

Les tissus sont  
constitués de cellules

Le système nerveux est l'un des deux principaux systèmes de contrôle de l'organisme et est constitué du système nerveux central (SNC) qui comporte l'encéphale et la moelle épinière et du **système nerveux périphérique** constitué des fibres afférentes et efférentes qui véhiculent des signaux entre le SNC et la périphérie (le reste de l'organisme). La subdivision **afférente** du système nerveux périphérique détecte, code des signaux d'origine périphérique et les transmet au SNC qui reçoit ainsi des informations sur

l'environnement extérieur et sur l'état intérieur de l'organisme. Ces informations afférentes reçues par les centres de contrôle du SNC sont indispensables pour le maintien de l'homéostasie. Le SNC doit « savoir » ce qui se passe afin de faire par l'intermédiaire des voies efférentes les ajustements nécessaires au maintien de l'homéostasie. Les informations afférentes servent aussi à la planification d'activités indépendantes de l'homéostasie.



# **Système nerveux périphérique : voies afférentes, sens spéciaux**

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

### PHYSIOLOGIE DES RÉCEPTEURS

- Types de récepteurs
- Potentiel récepteur ; adaptation des récepteurs
- Voies spécialisées des entrées sensorielles
- Acuité, champ récepteur

### DOULEUR

- Récepteurs et mécanisme de la douleur
- Système d'analgésie naturel

### ŒIL : VISION

- Lumière
- Réfraction et accommodation
- Phototransduction
- Comparaison des cônes et des bâtonnets
- Voies visuelles ; traitement de l'information visuelle

### OREILLE : AUDITION ET ÉQUILIBRE

- Ondes sonores
- Rôle de l'oreille externe et de l'oreille moyenne
- Transduction du son par l'organe de Corti
- Appareil vestibulaire

### SENS CHIMIQUES : GOÛT ET ODORAT

## INTRODUCTION

Le système nerveux périphérique est fait de fibres nerveuses par où passent des informations entre le SNC et les autres parties de l'organisme. La subdivision afférente du système nerveux périphérique apporte au SNC des informations sur l'extérieur et l'intérieur de l'organisme.

### ■ Les signaux afférents d'origine viscérale sont inconscients alors que ceux d'origine sensorielle sont conscients

Les informations afférentes sur l'intérieur de l'organisme, comme la pression artérielle ou la pression partielle de  $\text{CO}_2$  dans les milieux liquides de l'organisme, ne sont jamais conscientes mais sont indispensables pour la production de messages efférents appropriés aux besoins de l'homéostasie. La voie des informations inconscientes provenant des viscères est celle des **afférences viscérales**. Les influx afférents qui sont conscients sont les **informations sensorielles** et la voie qui les porte est celle des **afférences sensorielles**. L'information sensorielle est classée en (1) **sensations somatiques** venant de la périphérie du corps et comportant les *sensations somesthésiques venant de la peau et proprioceptives venant des muscles, des articulations, de la peau et de l'oreille interne* (cf. p. 119) et (2) **sens spéciaux** comportant *vision, audition, goût et odorat*. Le traitement final des informations sensorielles dans le SNC est non seulement essentiel aux interactions avec l'environnement nécessaires à la survie (comme la recherche de nourriture et les réactions de défense contre un danger) mais contribue aussi de façon inappréciable à la qualité de vie.

### ■ La perception est la prise de conscience de l'environnement fondée sur l'interprétation des entrées sensorielles

La perception est la conscience que nous avons du monde extérieur et qui est élaborée dans le cerveau à partir des influx nerveux qu'il reçoit en provenance des





● FIGURE 6-1

Voyez-vous un carré blanc bien qu'il ne soit pas réellement là ?



● FIGURE 6-2

Différences de perception du même objet visuel Voyez-vous deux visages de profil ou un verre ?

récepteurs sensoriels. Le monde tel que nous le percevons est-il la représentation à l'identique du monde réel ? La réponse est assurément non. Notre perception est distincte du monde extérieur pour plusieurs raisons. Premièrement, les récepteurs humains détectent seulement un nombre limité de formes d'énergie. Nous percevons des sons, des couleurs, des formes, des textures, des odeurs, des goûts et la température mais nous ne recevons pas d'informations sur les forces magnétiques, la lumière polarisée, les ondes radio ou les rayons X parce que nous n'avons pas de récepteurs pour ces formes d'énergie. Ce qui n'est pas détecté par des récepteurs est ignoré du cerveau. De plus, nos récepteurs ne répondent que dans certaines limites. Premièrement, un chien, par exemple, entend un sifflet dont le ton dépasse notre seuil de détection. Deuxièmement, les circuits de l'information dans notre cerveau ne sont pas de haute fidélité. Avant l'arrivée au cortex, certains éléments des stimuli sont amplifiés au cours de la mise en forme des entrées sensorielles alors que d'autres sont supprimés ou ignorés. Troisièmement, la manipulation des données continue dans le cortex où elles sont comparées à d'autres informations concomitantes et confrontées aux expériences passées gardées en mémoire de sorte que l'information pertinente soit extraite, par exemple ce que dit un interlocuteur au milieu du brouhaha. Ce faisant le cortex complète ou déforme l'information en vue d'une perception dotée de sens ; en d'autres mots il « complète l'ouvrage ». Par exemple, l'on voit un carré blanc dans la ● figure 6-1 alors même que sont seulement représentés quatre angles droits blancs amputant quatre cercles rouges. De même l'on voit deux faces de profil ou un verre, ou successivement l'un et l'autre dans la ● figure 6-2. Nos perceptions ne sont donc pas la copie conforme de la réalité. D'autres espèces ayant des récepteurs de type et de sensibilité différents ne perçoivent pas le monde de la même façon que nous.

## PHYSIOLOGIE DES RÉCEPTEURS

Un stimulus est détectable par l'organisme et correspond à différentes formes d'énergie ou modalités telles que la lumière, la

chaleur, le son, la pression ou des propriétés chimiques. À leur extrémité périphérique les neurones afférents sont eux-mêmes des récepteurs (ou sont en liaison avec des cellules réceptrices spécialisées satellites comme nous le verrons plus loin) qui répondent à des stimuli provenant du monde extérieur ou de l'intérieur de l'organisme. Comme la seule façon qu'ont les neurones afférents de renseigner le SNC est la production et la propagation de potentiels d'action, les récepteurs doivent convertir ces diverses formes d'énergie en signaux électriques (potentiels d'action). Cette conversion de l'énergie est appelée **transduction**.

### La sensibilité des récepteurs n'est pas la même selon les stimuli

Chaque type de récepteur répond de façon préférentielle à un type de stimulus, le **stimulus spécifique**. Par exemple, les récepteurs de la rétine de l'œil sont sensibles à la lumière, ceux de l'oreille le sont aux sons et les récepteurs thermiques de la peau le sont à la température. Nous ne pouvons pas voir avec autre chose que nos yeux ou entendre avec autre chose que nos oreilles à cause de la spécificité des récepteurs. Quelques récepteurs peuvent répondre faiblement à d'autres stimuli que leur stimulus spécifique mais alors ils donnent cependant naissance à la sensation habituelle. Par exemple le stimulus spécifique des récepteurs de la rétine est la lumière mais ces récepteurs peuvent aussi être activés à un moindre degré par un stimulus mécanique. Une personne qui reçoit un coup sur l'œil « voit » trente-six chandelles parce que la pression a stimulé les récepteurs de la rétine. La sensation perçue dépend donc essentiellement du récepteur stimulé plutôt que du type de stimulus spécifique. Cependant du fait que les récepteurs sont habituellement activés par leur stimulus spécifique, la sensation correspond habituellement à la modalité de celui-ci.

### TYPES DE RÉCEPTEURS SELON LE STIMULUS SPÉCIFIQUE

Selon la nature de l'énergie à laquelle ils répondent de façon préférentielle, on classe les récepteurs comme suit :

- **Photorécepteurs** sensibles aux longueurs d'ondes visibles de la lumière
- **Mécanorécepteurs** sensibles à l'énergie mécanique. Les récepteurs musculaires sensibles à l'étirement en sont un exemple de même que les récepteurs de l'oreille interne dont les cils sont courbés par les ondes sonores et que les barorécepteurs surveillant la pression artérielle.
- **Thermorécepteurs** sensibles au chaud ou au froid.
- **Osmorécepteurs** qui détectent les changements de concentration des substances dissoutes et les modifications résultantes de la pression osmotique dans les liquides extracellulaires (cf. p. 53).
- **Chimiorécepteurs** sensibles à des substances chimiques spécifiques. Cette catégorie comprend les récepteurs du goût et de l'odorat ainsi que certains récepteurs internes comme ceux qui détectent la pression partielle d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans le sang ou la composition chimique du contenu du tube digestif.
- **Récepteurs de la douleur ou nocicepteurs** sensibles aux stimuli nocifs c'est-à-dire à toute agression susceptible d'endommager les tissus : pincement, brûlure, déformation. La stimulation intense de la plupart des récepteurs est perçue comme douloureuse.



Certaines sensations sont composites en ceci que leur perception provient de l'intégration centrale de stimuli sensoriels élémentaires concomitants. Par exemple, la sensation de mouillé naît du toucher, de la pression et de la température. Il n'y a pas de récepteur particulier pour le mouillé.

### UTILISATION DE L'INFORMATION DÉTECTÉE PAR LES RÉCEPTEURS

L'information détectée par les récepteurs est conduite au SNC par les neurones afférents ; elle y est utilisée de plusieurs façons.

- Premièrement, les influx afférents sont essentiels pour la programmation de comportements moteurs adaptés aux circonstances extérieures et pour celle des activités internes à l'organisme visant à maintenir l'homéostasie. Au niveau le plus élémentaire, les informations afférentes, dont le sujet peut ou non avoir conscience, sont utilisées par le SNC pour organiser les activités nécessaires à la survie. De façon plus générale, il nous serait impossible d'interagir avec l'environnement ou entre nous sans ces afférences sensorielles.
- Deuxièmement, le traitement des informations sensorielles par le système réticulé activateur est crucial pour la vigilance et la conscience (cf. p. 133).
- Troisièmement, le traitement central des informations sensorielles donne naissance à notre perception du monde extérieur.
- Quatrièmement, des informations sélectionnées par le SNC peuvent être stockées en mémoire pour un usage ultérieur.
- Finalement, les entrées sensorielles peuvent retentir profondément sur nos émotions. L'odeur d'une pâtisserie en train de cuire, la sensation sensuelle du contact avec la soie, la vue d'une personne aimée, l'annonce de mauvaises nouvelles, etc. peuvent réjouir, attrister, exciter, calmer, mettre en colère effrayer, ou causer toute la gamme des émotions.

### La modification de perméabilité de l'extrémité périphérique des neurones afférents donne naissance à un potentiel récepteur graduel

Un récepteur est (1) soit l'extrémité périphérique spécialisée d'un neurone afférent, (2) soit une cellule spécialisée étroitement associée à cette extrémité. La stimulation de l'extrémité périphérique du neurone récepteur modifie la perméabilité de sa membrane, habituellement du fait de l'ouverture non-sélective de tous les canaux pour de petits ions. La manière dont ceci se produit est particulière à chaque type de récepteur. Du fait que la force électrochimique est plus grande pour le  $\text{Na}^+$  que pour tout autre ion au potentiel de repos, l'effet prédominant est l'entrée de  $\text{Na}^+$  qui dépolarise la membrane du récepteur (cf. p. 72). La dépolarisation locale est appelée **potentiel récepteur**. Il s'agit d'un potentiel graduel dont l'amplitude et la durée varient avec l'énergie du stimulus et la vitesse à laquelle il est reçu ou retiré (cf. p. 73). Plus le stimulus est intense, plus grands sont le changement de perméabilité de la membrane et le potentiel récepteur. Comme dans le cas de tous les potentiels graduels, il n'y a pas de phase réfractaire de sorte que la sommation est possible en cas de répétition rapide du stimulus. Le seuil de la région réceptrice elle-même est très haut, aussi ce n'est pas là que le potentiel récepteur est converti en potentiel d'action propagé le long de la fibre affé-

rente, ce qui est nécessaire pour qu'il y ait transmission à longue distance.

### Le potentiel récepteur peut déclencher le potentiel d'action du neurone afférent

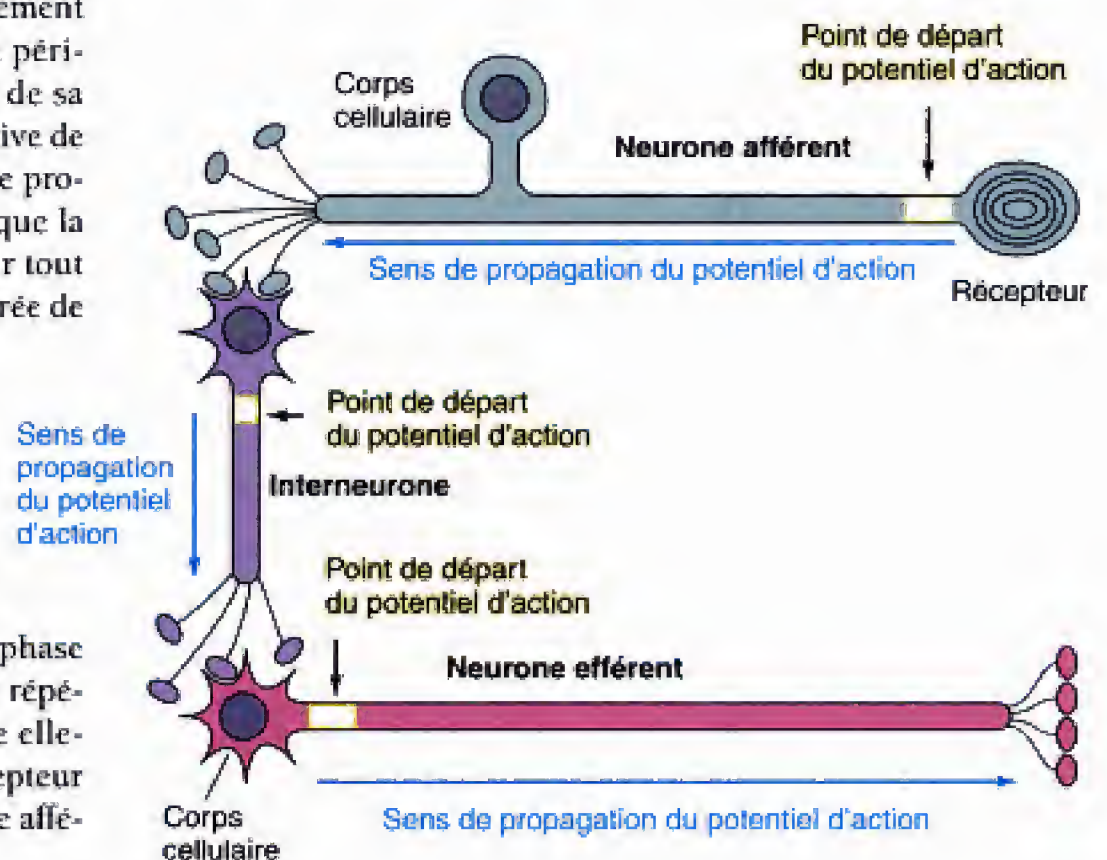
La naissance du potentiel d'action a lieu grâce à l'ouverture de canaux  $\text{Na}^+$  de la région de la membrane du neurone afférent adjacente au récepteur. Si l'entrée de sodium est suffisante pour que le seuil soit atteint, il y a un potentiel d'action propagé jusqu'au SNC le long du neurone afférent.

Il faut bien noter que le point de départ du potentiel d'action du neurone afférent est différent de celui d'un neurone efférent ou d'un interneurone. Dans ces deux derniers types de neurones, le potentiel est déclenché au segment initial de l'axone là où celui-ci naît du corps cellulaire (cf. p. 79). Par contre le potentiel d'action naît à l'extrémité périphérique de la fibre nerveuse afférente à distance du corps cellulaire (● figure 6-3).

L'amplitude du potentiel récepteur reflète l'intensité du stimulus. Plus grand est le potentiel récepteur, plus grande est la fréquence du potentiel d'action. Un plus grand potentiel récepteur ne peut pas causer un plus grand potentiel d'action (à cause de la loi du tout ou rien). De l'intensité du stimulus dépend l'étendue de la zone stimulée. Plus le stimulus est intense, plus celle-ci est grande et, par conséquent, plus est grand le nombre de récepteurs stimulés. Par exemple un léger effleurement de la peau ne stimule pas autant de récepteurs qu'un toucher appuyé. L'intensité du stimulus est donc codée d'une part par la fréquence

● FIGURE 6-3

Point de départ du potentiel d'action dans les trois types de neurones





du potentiel d'action du neurone afférent, d'autre part par le nombre de récepteurs activés dans une région.

### ■ Un récepteur peut s'adapter vite ou lentement à un stimulus persistant

Un même stimulus ne donne pas toujours naissance à un même potentiel récepteur. Dans le cas de certains récepteurs, l'amplitude du potentiel récepteur diminue alors même que le stimulus persiste, un phénomène appelé « adaptation ». Secondairement, la fréquence du potentiel d'action du neurone afférent diminue elle aussi. Le récepteur « s'adapte » en ne répondant plus de la même façon au stimulus.

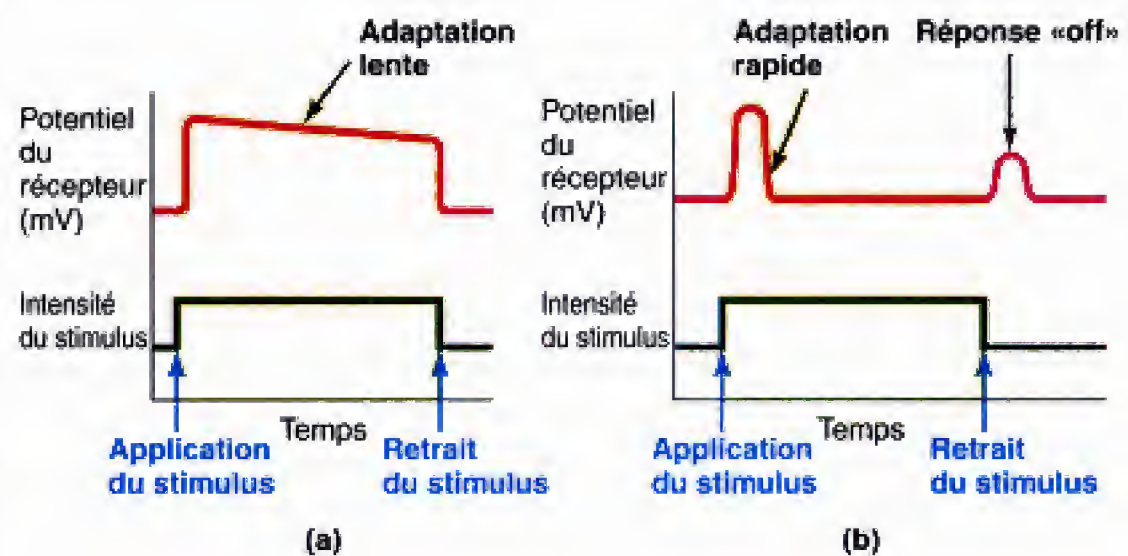
#### TYPES DE RÉCEPTEURS SELON LA RAPIDITÉ DE L'ADAPTATION

Il y a deux grandes classes de récepteurs selon la vitesse à laquelle ils s'adaptent : les *récepteurs toniques* et les *récepteurs phasiques*. Les *récepteurs toniques* ne s'adaptent pas ou ne le font que lentement (● figure 6-4a). Ils sont importants pour envoyer de l'information sur la persistance du stimulus. C'est le cas, par exemple, des récepteurs à l'étirement des muscles qui renseignent sur la longueur des muscles et des récepteurs proprioceptifs articulaires qui renseignent sur le degré de flexion de l'articulation. Le SNC doit disposer en permanence de ces informations pour le maintien de l'équilibre. Il faut donc que ces récepteurs ne s'adaptent pas afin qu'ils soient en mesure de donner naissance aux potentiels d'action qui apportent constamment l'information correspondante au SNC.

Les *récepteurs phasiques*, à l'opposé, s'adaptent rapidement. Le récepteur s'adapte rapidement en cessant de répondre au stimulus, mais il répond à nouveau à l'arrêt de la stimulation par une reprise de la dépolarisation de la membrane (réponse « off ») (● figure 6-4b). Les récepteurs phasiques sont importants pour renseigner sur les variations du stimulus plutôt que sur une situation stable. Des récepteurs phasiques sont, par exemple, ceux du toucher qui informent sur la pression exercée sur la peau. Comme ils s'adaptent rapidement l'on ne sent pas en permanence les vêtements, le bracelet-montre ou les bagues que l'on porte sur soi. On les sent seulement quand on les met sur soi du fait de l'adaptation des récepteurs et quand on les enlève du fait de la réponse « off ».

### ■ Chaque voie somatosensorielle est affectée à la modalité et au siège d'un stimulus

En arrivant dans la moelle épinière, l'information afférente a deux destinées possibles : (1) elle peut faire partie d'un arc réflexe à l'origine d'une réponse appropriée ; (2) elle peut être relayée par des voies ascendantes vers l'encéphale pour y être mise en forme et éventuellement devenir consciente. Les voies véhiculant les sensations somatiques, *voies somatosensorielles*, sont constituées par des chaînes de neurones reliés par des synapses dans un ordre correspondant au traitement de plus en plus élaboré des informations sensorielles. Une modalité sensorielle donnée détectée par un type particulier de récepteur suit une voie afférente et une voie ascendante (trajet nerveux réservé à ladite modalité) spécifiques pour activer une aire définie du



● FIGURE 6-4

**Récepteurs toniques et phasiques** a) Récepteur tonique. Ce récepteur ne s'adapte pas du tout ou s'adapte lentement à un stimulus persistant ; il fournit ainsi des informations continues sur le stimulus. b) Récepteur phasique. Ce récepteur s'adapte rapidement et fait souvent une réponse « off » au retrait du stimulus. Ainsi ce récepteur signale les changements d'intensité du stimulus plutôt que le statu quo.

cortex somatosensoriel. On dit qu'une information sensorielle se projette sur une région définie du cortex. Les informations suivent des voies réservées entre la périphérie et le cortex. C'est ainsi que, bien qu'elles circulent toutes de la même manière sous forme de potentiels d'action, le cerveau est en mesure de reconnaître le type et le siège du stimulus. La façon dont le SNC est informé du type (modalité ?), du siège (où ?) et de l'intensité (combien ?) d'un stimulus est résumée dans le ▲ tableau 6-1.

### ■ L'acuité dépend de la taille du champ récepteur

Un neurone somato-sensoriel répond à un stimulus seulement quand celui-ci est appliqué sur la zone limitée de peau qui l'entoure ; cette zone est appelée *champ récepteur*. La taille du champ récepteur varie à l'inverse de la densité des récepteurs dans la zone ; plus les récepteurs sont proches les uns des autres, plus petite est la surface de la peau où ils recueillent des informations. L'acuité, ou pouvoir de discrimination, est d'autant plus grande que le champ récepteur est plus petit. Il suffit pour s'en rendre compte de « sentir » le même objet avec la pulpe d'un doigt ou le coude. On perçoit une information précise avec la pulpe du doigt qui est richement innervée et où les champs récepteurs sont si petits que chaque neurone renseigne sur une petite surface de l'objet. On estime à 17 000 les mécanorécepteurs tactiles de la pulpe des doigts et de la paume de chaque main. Par contre la peau du coude a peu de terminaisons sensorielles et de grands champs récepteurs. De subtiles différences échappent aux champs récepteurs étendus (● figure 6-5). La distorsion de l'homoncule sensitif sur le cortex (cf. p. 119) correspond précisément à la densité de l'innervation afférente ; les



▲ **TABEAU 6-1**

Codage des informations sensorielles

PROPRIÉTÉS DU STIMULUS MÉCANISME DU CODAGE

|                           |                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type (modalité)</b>    | Identifié par le type de récepteur activé et la voie spécifique par laquelle l'information est transmise à une aire particulière du cortex cérébral                     |
| <b>Siège</b>              | Identifié par le champ du récepteur activé et par l'activation de la voie qui transmet cette information au cortex somatosensoriel correspondant à ce siège particulier |
| <b>Intensité et durée</b> | Identifiées par la fréquence des potentiels d'action produits par un neurone afférent et par le nombre de récepteurs (et de neurones afférents) activés                 |

régions de petits champs récepteurs y occupent beaucoup de place et ceci correspond à une bonne discrimination tactile.

Après cette discussion générale de la physiologie des récepteurs il est temps d'étudier plus en détail une sensation somatique importante, la douleur.

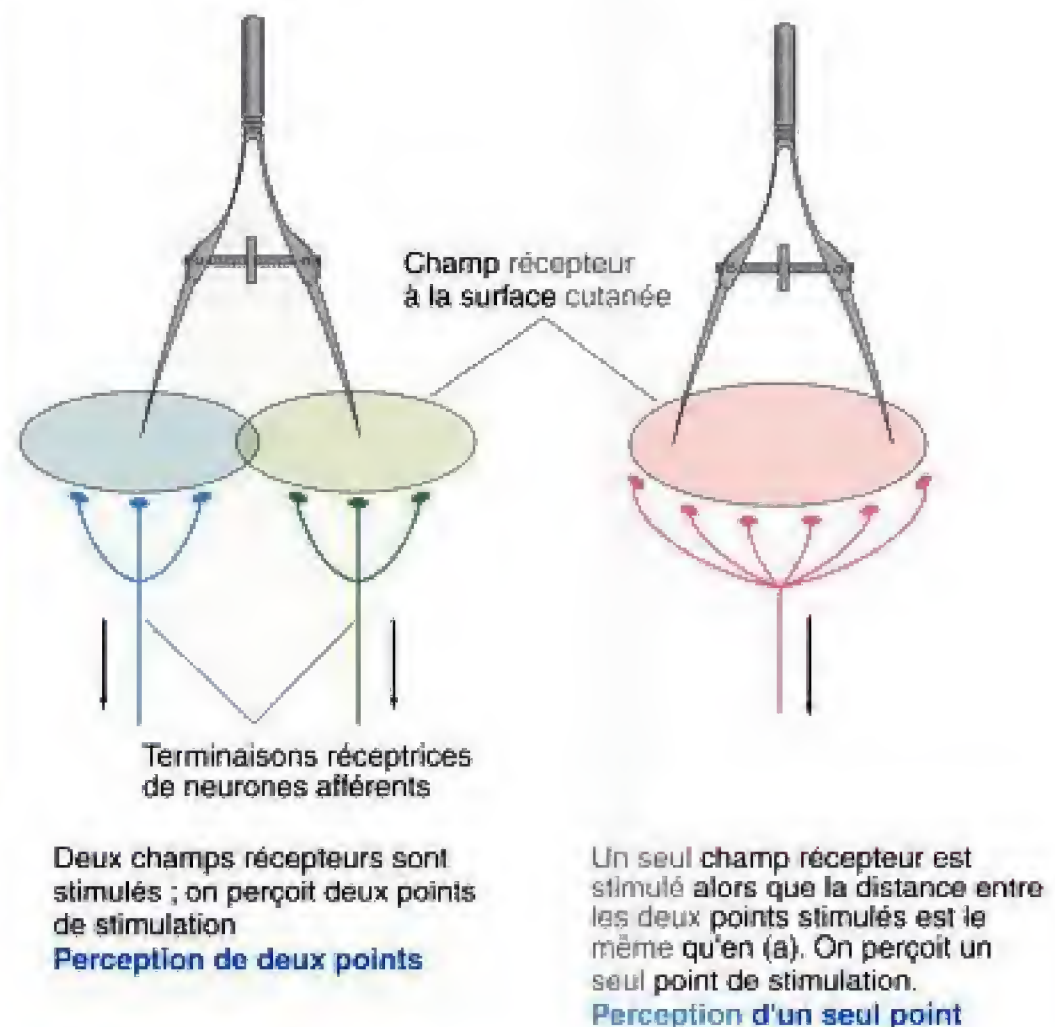
## DOULEUR

La douleur est fondamentalement un mécanisme de protection qui fait prendre conscience de l'existence ou du risque de survenue de lésions tissulaires.

### ■ La stimulation des nocicepteurs cause la perception douloureuse ainsi que des réponses émotionnelles et comportementales

À la différence des autres modalités somatosensorielles, la douleur est accompagnée de comportements adaptés (comme une réaction de défense ou de retrait) et de manifestations émotionnelles (comme les pleurs ou la peur). À la différence des autres sensations, la perception de la douleur peut être modifiée par des expériences passées ou présentes (par exemple renforcée par la peur du dentiste ou atténuée chez un athlète blessé au cours d'une compétition).

Il y a trois catégories de récepteurs de la douleur : des nocicepteurs mécaniques qui répondent à une lésion mécanique comme la coupure, l'écrasement ou le pincement, des nocicep-



● **FIGURE 6-5**

**Comparaison du pouvoir de discrimination dans des régions différentes selon la taille du champ récepteur** L'acuité tactile d'une région donnée peut être déterminée par la stimulation en deux points. Quand les deux pointes du compas stimulent deux champs récepteurs différents de la surface cutanée, on perçoit deux stimulus. Si les deux pointes touchent le même champ récepteur on perçoit un seul stimulus. En ajustant l'ouverture du compas, on peut déterminer la distance minimale pour laquelle on perçoit deux stimulus plutôt qu'un seul, ce qui renseigne sur la taille du champ récepteur. On peut ainsi dresser la carte du pouvoir de discrimination à la surface du corps. Le seuil de discrimination va de 2 mm à la pulpe des doigts (ce qui permet la lecture de l'écriture Braille dont les reliefs sont distants de 2,5 mm) à 48 mm au mollet. a) région de petits champs récepteurs ; b) région de grands champs récepteurs.

teurs thermiques qui répondent aux températures extrêmes, chaleur notamment ; et les nocicepteurs polymodaux qui répondent à toutes sortes de stimuli nocifs y compris des stimuli chimiques libérés dans des tissus lésés. Tous les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses nues dépourvues de structures réceptrices annexes. En raison de leur rôle protecteur ce ne sont pas des récepteurs adaptables en cas de stimulation durable.

L'activité des nocicepteurs peut être renforcée par la présence de *prostaglandines* qui augmentent fortement la réponse à un même stimulus (cela fait plus mal quand il y a des prostaglandines). Les prostaglandines sont un groupe particulier de dérivés d'un acide gras de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, l'acide arachidonique, et agissent sur le lieu de leur production. Les lésions tissulaires peuvent entre autres conséquences donner lieu à la production de prostaglandines qui abaissent le seuil d'activation des terminaisons périphériques des nocicepteurs. Les médicaments du type de l'aspirine inhibent la synthèse des prostaglandines ce qui explique, au moins partiellement, leur effet analgésique (calmant la douleur).



## FIBRES AFFÉRENTES DE LA DOULEUR RAPIDES ET LENTES

L'information sur la douleur venant des nocicepteurs gagne le SNC par deux types de fibres afférentes. Les signaux provenant des nocicepteurs mécaniques et thermiques sont transmis par de petites fibres myélinisées à une vitesse allant jusqu'à 30 m par seconde (c'est la **voie rapide de la douleur**). Les signaux provenant des récepteurs polymodaux suivent de petites fibres amyélinisées à une vitesse moindre de 12 m par seconde (c'est la **voie lente de la douleur**). Ainsi si l'on se blesse ou se brûle à un doigt, on ressent d'abord une vive douleur passagère puis peu après une douleur plus diffuse et désagréable. Il est habituel que la douleur soit perçue au début comme une sensation aiguë, cuisante bien localisée ; c'est celle qui vient des nocicepteurs mécaniques ou thermiques. Ceci est suivi par une douleur sourde, mal localisée qui dure plus longtemps et est plus pénible ; c'est celle qui est due à la libération de substances chimiques dans le LEC du tissu lésé et qui a suivi la voie lente. La présence persistante de ces substances chimiques est une explication possible de la persistance de la douleur une fois que le stimulus mécanique ou thermique initial a cessé.

## TRAITEMENT DES MESSAGES DOULOUREUX À UN NIVEAU SUPÉRIEUR

Les terminaisons des neurones afférents établissent dans la moelle des synapses avec des interneurons spécifiques qui relaient l'information vers le cerveau où est élaborée la perception. L'un des neurotransmetteurs libéré à la terminaison des neurones afférents de la douleur est la **substance P** (un peptide), dont on a pensé qu'elle était spécifique des fibres de la douleur ce qui n'est pas le cas comme on le sait maintenant.



La douleur chronique parfois atroce n'est pas liée habituellement à une lésion tissulaire. À la différence de la douleur qui accompagne une lésion périphérique et qui est fondamentalement un mécanisme de protection qui fait prendre conscience de l'existence ou du risque de survenue de lésions tissulaires, la douleur chronique semble liée à des perturbations affectant les voies de la douleur au niveau des nerfs périphériques ou du SNC. La douleur est alors ressentie en raison de la production d'un signal anormal dans les voies de la douleur en l'absence de dommage périphérique ou de stimulus typiquement douloureux. Par exemple des lésions du SNC portant sur les voies de la douleur peuvent être cause de sensations douloureuses anormales et persistantes.

### ■ Il y a dans le SNC un système intrinsèque d'analgésie

En plus de la chaîne de neurones unissant les nocicepteurs périphériques aux centres supérieurs du SNC, il y a également dans celui-ci un **système d'analgésie** qui s'oppose à la transmission dans les voies de la douleur à leur entrée dans la moelle épinière. Ce système supprime la douleur en bloquant la libération de substance P par les terminaisons afférentes des fibres de la douleur.

Le système intrinsèque d'analgésie dépend de la présence de **récepteurs aux opiacés**. On savait depuis longtemps que la **morphine**, qui est un dérivé de l'opium du pavot, était un analgésique puissant. Il était peu vraisemblable que l'organisme disposât de récepteurs destinés seulement à la liaison d'une substance chimiqu

se liant aux récepteurs opiacés ; c'est ainsi que furent découverts les **opiacés endogènes** (substances du type de la morphine), les **endorphines**, les **enképhalines** et la **dynorphine** qui sont importants dans le système analgésique naturel. Les opiacés naturels sont des neurotransmetteurs analgésiques libérés par une voie descendante et se liant aux récepteurs opiacés de la terminaison des neurones afférents. La liaison supprime la libération de substance P ce qui bloque la progression du message douloureux. La morphine se lie à ces mêmes récepteurs ce qui explique son effet analgésique.

Normalement le système d'analgésie naturel est dormant. Comment sont activés les mécanismes analgésiques endogènes n'est pas clair. Les facteurs connus que l'on sait capables de moduler la douleur sont l'exercice physique, l'acupuncture, et le stress. On pense que des endorphines sont libérées au cours des exercices prolongés et sont probablement responsables du second souffle des coureurs. (voir l'encadré, ► En plus de l'essentiel pour s'informer sur l'acupuncture). Certaines situations stressantes causent aussi l'analgésie. Il peut en effet être désavantageux pour l'organisme de réagir normalement à la douleur. Par exemple, lorsque deux mâles combattent pour la domination d'un troupeau, le refus du combat, la fuite ou le repos en cas de blessure signifieraient la défaite certaine.

L'examen des sensations somatiques est achevé. Comme nous l'avons vu, ces sensations sont détectées par des récepteurs disséminés qui donnent des informations sur l'environnement au sens large. À l'opposé chacun des sens spéciaux dispose de récepteurs localisés spécifiques qui répondent à un stimulus particulier provenant de l'environnement. Ces sens spéciaux sont la **vision**, l'**audition**, le **goût** et l'**odorat** que nous allons étudier maintenant.

## ŒIL : VISION

Dans le cas de la **vision**, l'œil est sensible à l'énergie lumineuse de l'environnement reçue par une couche de cellules réceptrices spécialisées de la rétine, un peu comme une image est formée sur la pellicule d'un appareil photographique. De même que celle-ci peut être développée pour fournir une image à la ressemblance de l'original, de même « l'image » codée dans la rétine passe par une série d'étapes de mise en forme de plus en plus complexes jusqu'à la perception consciente d'une image à la ressemblance de l'original. Avant d'étudier les étapes intervenant dans la vision nous examinerons les dispositifs protecteurs de l'œil.

### ■ Des systèmes protecteurs contribuent à la prévention des blessures oculaires

Plusieurs systèmes protecteurs de l'œil existent. À l'exception de sa partie antérieure, le globe oculaire est abrité dans la cavité osseuse de l'orbite dans laquelle il se trouve. Les **paupières** jouent le rôle d'obturateur pour protéger la partie antérieure du globe oculaire contre les agressions de l'environnement. Elles se ferment de façon réflexe en cas de danger tel qu'un objet se rapprochant rapidement de l'œil, une lumière aveuglante ou un contact sur la cornée ou les cils. Le clignement spontané et fréquent des paupières contribue à étaler les larmes qui ont un pouvoir lubrifiant, nettoyant et bactéricide (« tueur de microbes »). Les **larmes** sont produites en permanence par les **glandes lacrymales** situées sous la paupière au-dessus de l'angle externe de la



Cela ressemble à de la science-fiction. Comment une aiguille piquée dans la main peut-elle soulager une rage de dent ? L'analgésie par acupuncture (AA), qui consiste à soulager la douleur par l'insertion et la manipulation de fines aiguilles, est pratiquée en Chine depuis plus de 2000 ans, mais est d'introduction relativement nouvelle en médecine occidentale et est toujours un sujet de controverse dans nos pays.

Selon l'enseignement traditionnel chinois, la maladie peut se produire quand le flux normal d'énergie salulaire (appelée *Qi*) est désorganisé ; l'acupuncture est capable de corriger ce déséquilibre et de restaurer la santé.

Beaucoup de savants occidentaux étaient sceptiques encore récemment parce qu'il n'y avait pas d'explication logique conforme aux principes physiologiques et ceci, malgré l'énorme quantité d'arguments anecdotiques existant en Chine en faveur de la réalité de l'AA.

Pour la médecine occidentale le succès de l'acupuncture a été attribué à un effet placebo. L'effet placebo fait référence à une technique ou une substance chimique qui entraîne une réponse souhaitée par l'effet de la suggestion ou de la distraction plutôt que par une action directe.

Parce que les Chinois se contentaient d'arguments anecdotiques en faveur de l'AA, celle-ci ne fut pas étudiée scientifiquement avant les deux dernières décennies quand les scientifiques européens et américains commencèrent à le faire. Le résultat de ce travail a été l'accumulation d'un grand nombre de résultats scientifiquement rigoureux en faveur

de l'efficacité réelle de l'AA ; c'est-à-dire qu'elle agit par un mécanisme physiologique et pas par un simple effet placebo. De plus son mode d'action a été tiré au clair. Il est de fait que l'on en sait plus sur son mode d'action que sur celui de techniques plus conventionnelles comme l'usage de gaz anesthésiques.

Il y a des arguments contraignants en faveur du rôle des *endorphines* dans l'acupuncture. Selon cette théorie, les aiguilles d'acupuncture activent des fibres afférentes spécifiques qui envoient des messages au SNC. Là, les influx afférents activent trois centres (un dans la moelle épinière, un dans le cerveau moyen, un hormonal (hypothalamus/hypophyse antérieure)). On a montré que ces trois centres bloquent la transmission dans les voies de la douleur grâce à la production d'endorphines ou de produits voisins. D'autres neurotransmetteurs, comme la sérotonine et noradrénaline ainsi que le cortisol, qui est la principale hormone sécrétée durant le stress, sont aussi en jeu. (L'atténuation de la douleur par le placebo serait due à l'activation inconsciente par les sujets de leur système analgésique naturel.)

La preuve que l'efficacité et les effets physiques de l'AA dans des douleurs chroniques sont supérieurs à ceux d'un placebo a été obtenue. L'AA est comparable à la morphine dans le traitement de certaines douleurs chroniques. Au cours d'essais cliniques contrôlés 55 à 85 % des sujets traités par l'acupuncture se disaient soulagés et 70 % de ceux recevant de la morphine alors que le chiffre était de 35 % seulement chez les sujets traités par un placebo (sujets croyant être traités correcte-

ment par l'acupuncture mais chez qui les aiguilles n'étaient pas piquées au bon endroit ou assez profondément).

L'acupuncture n'est pas utilisée en pratique médicale courante même par des médecins qui sont convaincus que la technique est valable. L'AA n'est pas enseignée dans toutes les facultés de médecine et l'apprentissage de la technique est long. De plus l'AA prend beaucoup plus de temps que la prescription de médicaments. Les médecins occidentaux auxquels on a appris à utiliser des médicaments dans tous les cas de douleur sont réticents à abandonner une façon de faire connue au profit d'une méthode qui ne leur est pas familière et qui prend plus de temps. Toutefois l'AA gagne du terrain en tant qu'alternative pour le traitement de douleurs chroniques d'autant plus que les médicaments antalgiques peuvent être cause d'effets secondaires indésirables.

Après avoir été négligée pendant des décennies par la grande majorité des médecins occidentaux, l'acupuncture a commencé à devenir respectable après la publication en 1977 d'un rapport de l'institut national de la santé américain (NIH) dont la conclusion était qu'elle avait sa place comme traitement alternatif ou complémentaire dans le cas de nombreuses douleurs ou de nausées. L'acupuncture est maintenant enseignée dans beaucoup de facultés de médecine américaines et européennes. Par exemple aux États-Unis, il y a aussi 40 écoles d'acupuncture pour des paramédicaux et sur les 13 000 acupuncteurs accrédités 3 000 seulement sont médecins.

lente palpébrale. Ce liquide nettoyant coule à la surface de la cornée et se draine par de petits canaux situés à l'angle interne de la fente palpébrale (● figure 6-6a) et débouchant à la partie postérieure des fosses nasales. Le système de drainage est insuffisant en cas de production abondante de liquide et les larmes débordent au cours des pleurs. Les paupières portent des cils protecteurs qui peuvent arrêter de petits corps étrangers, comme la poussière, avant qu'ils n'atteignent l'œil.

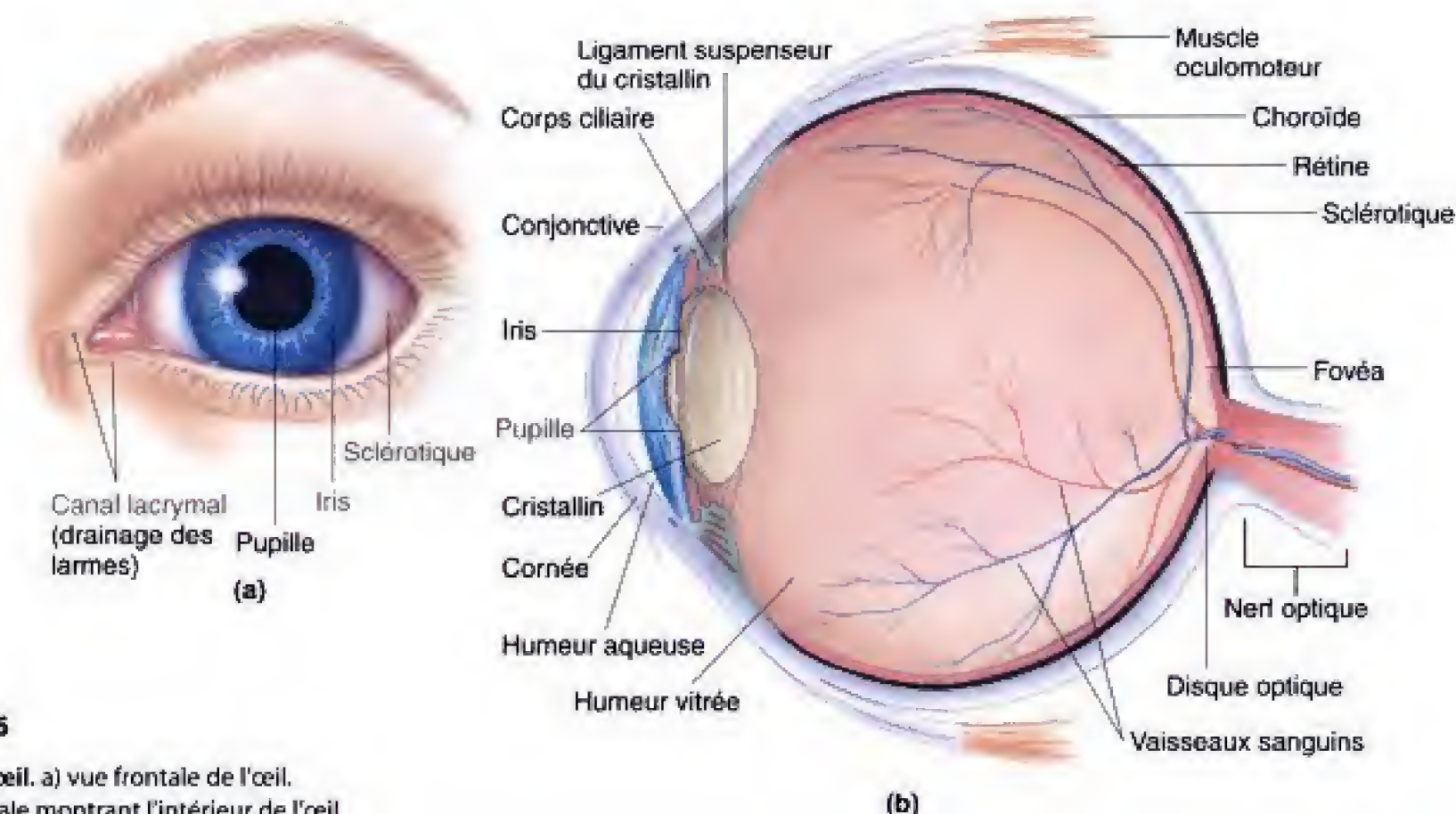
### ■ L'œil est une sphère pleine de liquide enveloppée dans trois couches de tissus spécialisés

L'œil est un globe plein de liquide et entouré par trois enveloppes. De l'extérieur à l'intérieur ce sont : (1) la *sclérotique* et la *cornée* ; (2) l'ensemble *choroïde-corps ciliaire-iris* ; et (3) la *rétine* (● figure 6-6b). La plus grande partie du globe oculaire est recouverte par un feuillet de tissu conjonctif résistant, la *sclérotique*, qui forme le blanc de l'œil (● figure 6-6a). En avant, cette couche externe devient la cornée transparente que traversent les rayons lumineux qui entrent dans l'œil. La couche moyenne,

sous la sclérotique, est la *choroïde* très pigmentée qui contient les nombreux vaisseaux sanguins qui nourrissent la rétine. En avant la choroïde est différenciée en *corps ciliaire* et *iris* qui seront décrits plus loin. La couche interne, en-dedans de la choroïde, est la *rétine* qui consiste en une couche externe pigmentée et une couche interne de tissu nerveux. Il y a dans cette dernière les cônes et les bâtonnets qui sont les photorécepteurs où l'énergie lumineuse est convertie en impulsions électriques. De même que la couleur noire du mur de fond d'un studio photographique, les pigments de la choroïde et de la rétine absorbent la lumière qui a atteint la rétine ce qui prévient sa réflexion et son éparpillement dans l'œil.

Deux cavités remplies de liquide et séparées par une lentille elliptique le *cristallin* occupent l'intérieur de l'œil ; l'ensemble est transparent ce qui permet à la lumière de traverser l'œil de la cornée à la rétine. La plus grande cavité, la chambre postérieure, située entre le cristallin et la rétine contient une substance semi-fluide, gélatineuse, l'*humeur vitrée*. Celle-ci est importante pour la conservation de la forme sphérique de l'œil. La cavité (chambre) antérieure, située entre la cornée et le cristallin, est



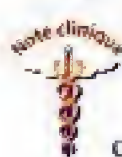


● FIGURE 6-6

Structure de l'œil. a) vue frontale de l'œil.  
b) coupe sagittale montrant l'intérieur de l'œil

remplie d'une solution aqueuse, l'humeur aqueuse. L'humeur aqueuse contient des nutriments pour la cornée et le cristallin qui ne sont pas irrigués par le sang dont la présence en cet endroit générerait le passage de la lumière.

L'humeur aqueuse est produite au débit de 5 ml par jour par filtration à travers les capillaires du corps ciliaire, partie antérieure différenciée de la choroïde, situé dans le compartiment postérieur de la chambre antérieure de l'œil. L'humeur aqueuse retourne dans le sang par un canal à l'angle de la cornée. (● figure 6-7).

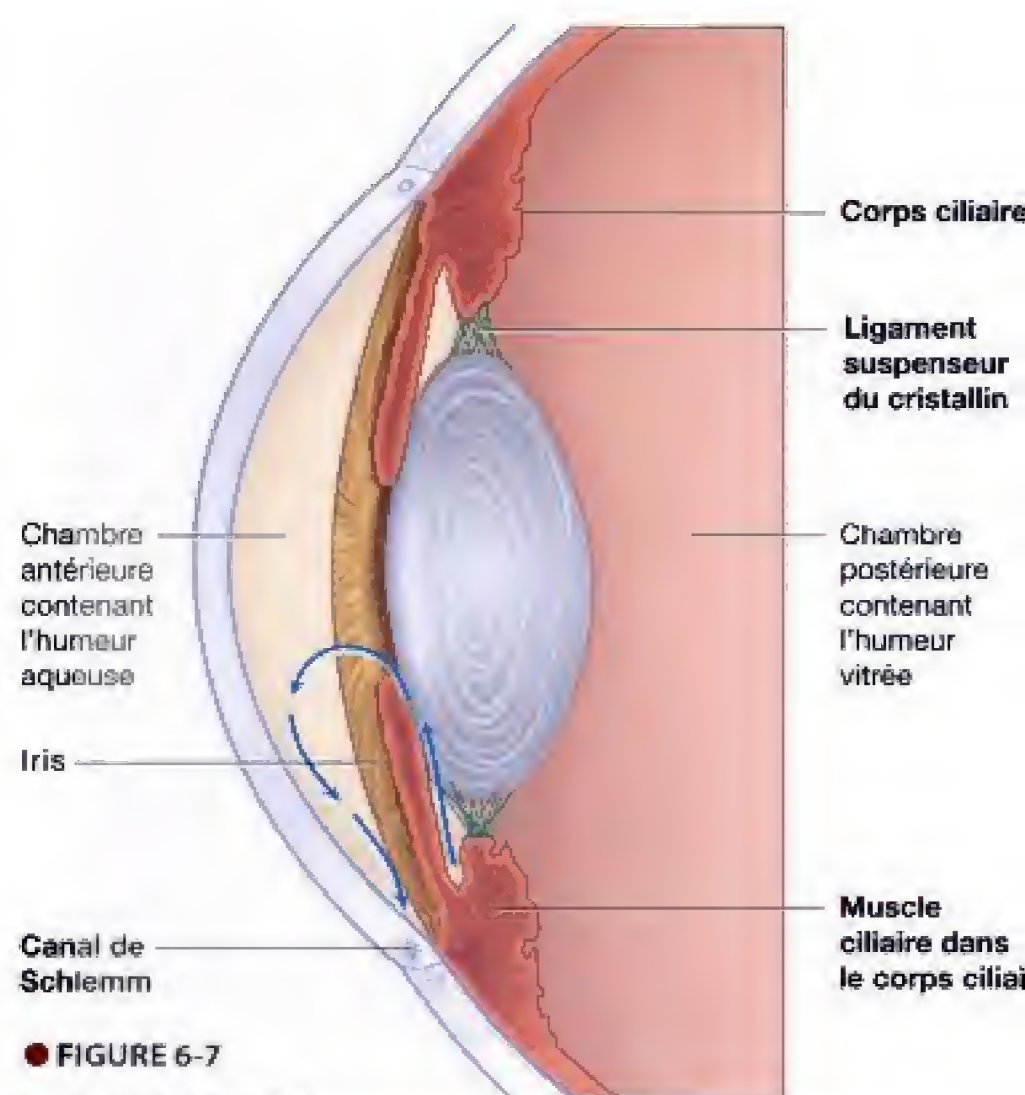


Si l'humeur aqueuse n'est pas drainée aussi vite qu'elle se forme (par exemple si le canal de drainage est obstrué), elle s'accumule dans la chambre antérieure causant l'augmentation de la pression oculaire : c'est le glaucome. L'humeur aqueuse en excès repousse le cristallin dans l'humeur vitrée qui presse sur la rétine. En l'absence de traitement la rétine et le nerf optique sont lésés ce qui peut conduire à la perte de la vision.

### ■ La quantité de lumière qui entre dans l'œil est contrôlée par l'iris

La lumière qui traverse la cornée n'atteint pas en totalité les photorécepteurs de la rétine en raison de l'existence de l'iris, un anneau mince et coloré de muscle lisse séparant les compartiments antérieur et postérieur de la chambre antérieure de l'œil (● figures 6-6a et b). Le pigment de l'iris donne sa couleur à l'œil. Les taches, lignes et autres nuances de l'iris sont propres à chaque individu et sont la base de techniques d'identification récentes. La reconnaissance des particularités de l'iris par une vidéocamera qui les transmet à une banque de données informatisée est beaucoup plus sûre que les empreintes digitales ou même la méthode reposant sur l'étude de l'ADN.

L'ouverture ronde située au centre de l'iris et à travers laquelle la lumière entre dans l'œil est la pupille. Le diamètre de celle-ci est ajusté par la contraction du muscle lisse de l'iris de

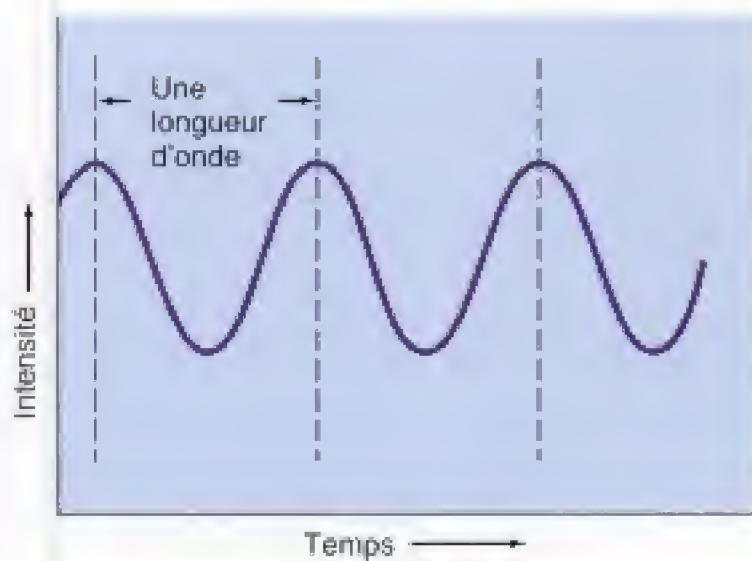


● FIGURE 6-7

**Formation et drainage de l'humeur aqueuse** L'humeur aqueuse provient d'un réseau capillaire du corps ciliaire, se draine par le canal de Schlemm pour finalement passer dans le sang

façon à laisser passer plus ou moins de lumière selon la luminosité ambiante, ce qui est analogue au rôle du diaphragme d'un appareil photographique. Le muscle lisse de l'iris et, par conséquent, le diamètre de la pupille sont sous la dépendance du sys-





● FIGURE 6-8

Propriétés d'une onde électromagnétique. La longueur d'onde est la distance de crête à crête et l'intensité est l'amplitude de l'onde.

ième nerveux autonome. Le parasympathique cause la contraction de la pupille et le sympathique sa dilatation.

### ■ La lumière entrante est réfractée par le cristallin et l'image est focalisée sur la rétine

L'énergie lumineuse est un rayonnement électromagnétique qui se déplace sous la forme d'ondes. La distance entre le sommet de deux ondes est la *longueur d'onde* (● figure 6-8). La longueur du spectre électromagnétique va de  $10^{-14}$  m (un quadrillième de mètre comme les plus courts des rayons cosmiques) à  $10^4$  m

(10 kilomètres comme les ondes longues radiophoniques). Les photorécepteurs de l'œil sont sensibles aux longueurs d'onde allant de 400 à 700 nanomètres (nm). La lumière visible est donc seulement une petite partie du spectre électromagnétique. Les différentes longueurs d'onde de la lumière visible sont perçues comme autant de couleurs. Les plus courtes sont perçues comme violette et bleue, les plus longues comme orange et rouge.

Non seulement la lumière a différentes longueurs d'ondes mais son intensité, c'est-à-dire la hauteur de l'onde est variable elle aussi (● figure 6-8). Réduire l'intensité de la lumière n'en change pas la couleur ; un rouge par exemple sera perçu plus ou moins vif.

La lumière émise par une source ponctuelle *diverge* dans toutes les directions. Le déplacement d'une onde lumineuse dans une direction donnée est appelé un **rayon lumineux**. Les rayons de lumière divergents qui pénètrent dans l'œil doivent être déviés de façon à être focalisés (converger sur le point focal) sur la rétine pour former une image précise de la source lumineuse (● figure 6-10).

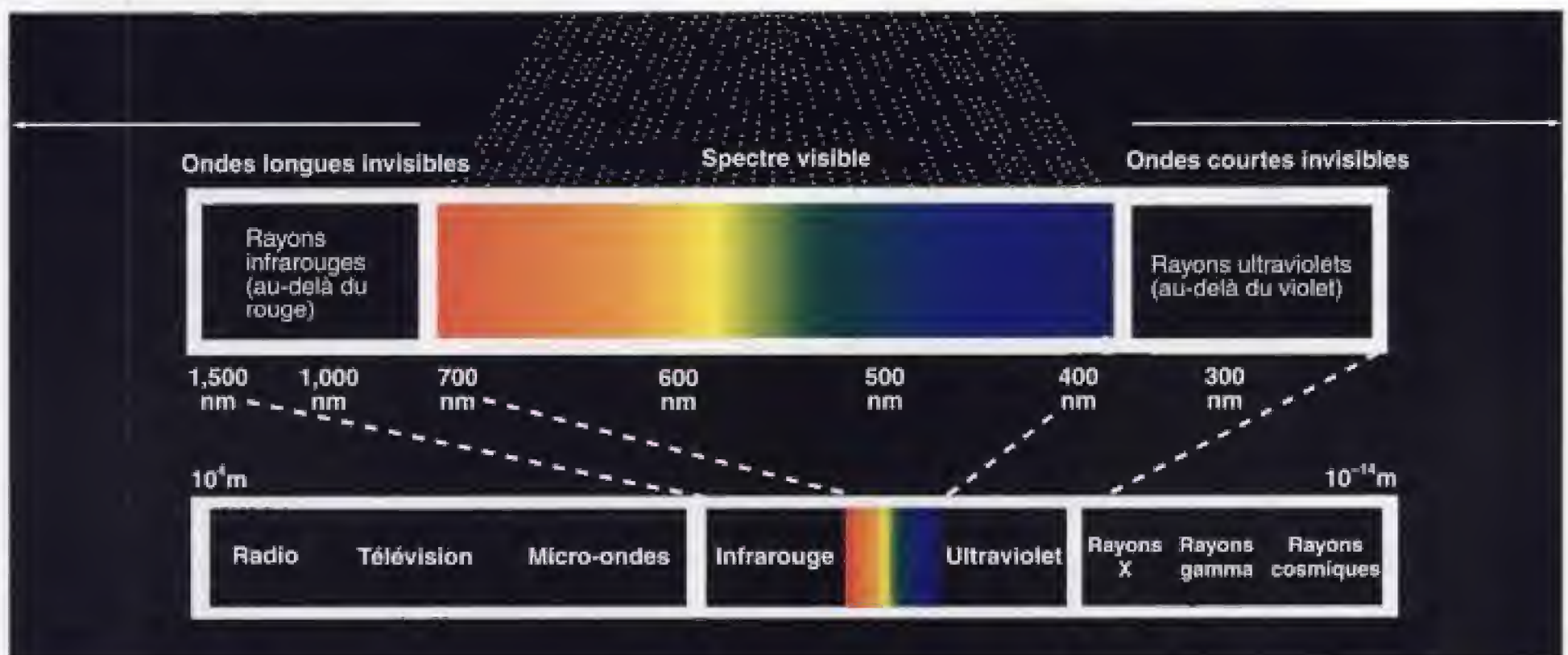
### RÉFRACTION

La vitesse de la lumière est plus grande dans l'air que dans tout autre milieu transparent comme l'eau ou le verre. Quand un rayon lumineux entre dans un milieu de densité supérieure il est ralenti (l'inverse est également vrai). La direction d'un rayon lumineux change quand il atteint la surface du nouveau milieu sous un angle autre qu'un angle droit (● figure 6-11). La courbure d'un rayon lumineux est la **réfraction**.

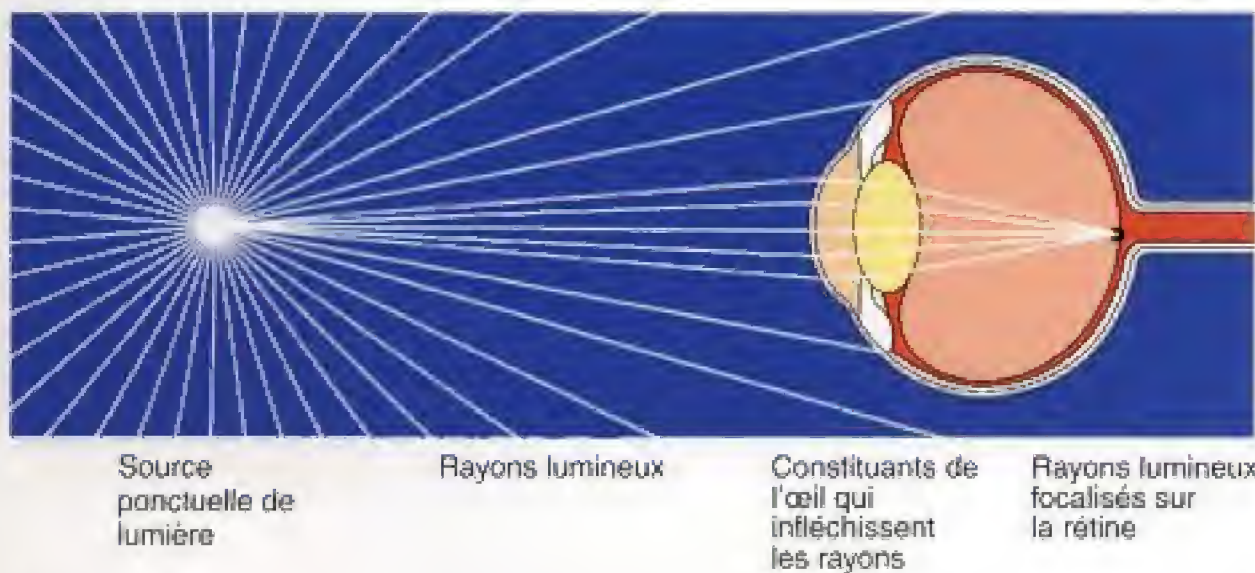
Dans le cas d'une surface incurvée comme une lentille, le changement de direction du rayon est d'autant plus important que la lentille est plus puissante, c'est-à-dire que la courbure de sa surface est plus marquée. Quand un rayon lumineux atteint

● FIGURE 6-9

Spectre électromagnétique. Les longueurs d'onde du spectre électromagnétique vont de moins  $10^{-14}$  à  $10^4$  m. Le spectre visible va de 400 à 700 nanomètres (nm).







● FIGURE 6-10

**Rayons divergents focalisés** Pour être focalisés des rayons divergents doivent être infléchis

la surface courbe d'un milieu de densité différente, la direction du rayon réfracté dépend de la courbure (● figure 6-12). Une **surface convexe** (comme l'extérieur d'un ballon) fait converger (se rapprocher) les rayons. Comme la convergence est essentielle pour faire converger les rayons vers le point focal ce qui est nécessaire pour focaliser l'image, les surfaces des milieux réfracteurs de l'œil sont par nécessité convexes. Une **surface concave** (comme l'intérieur d'un bol) fait diverger (se séparer) les rayons

contre celui du cristallin est ajustable grâce aux variations de sa courbure qui sont nécessaires à la vision de loin comme de près.

On considère que les rayons provenant d'une source lumineuse distante de plus de 6 m sont parallèles quand ils atteignent l'œil par contre les rayons lumineux venus d'un objet proche divergent encore en arrivant à l'œil. Pour un pouvoir de réfraction donné de l'œil, la distance focale en arrière du cristallin est plus grande dans le cas de rayons divergents émis par une

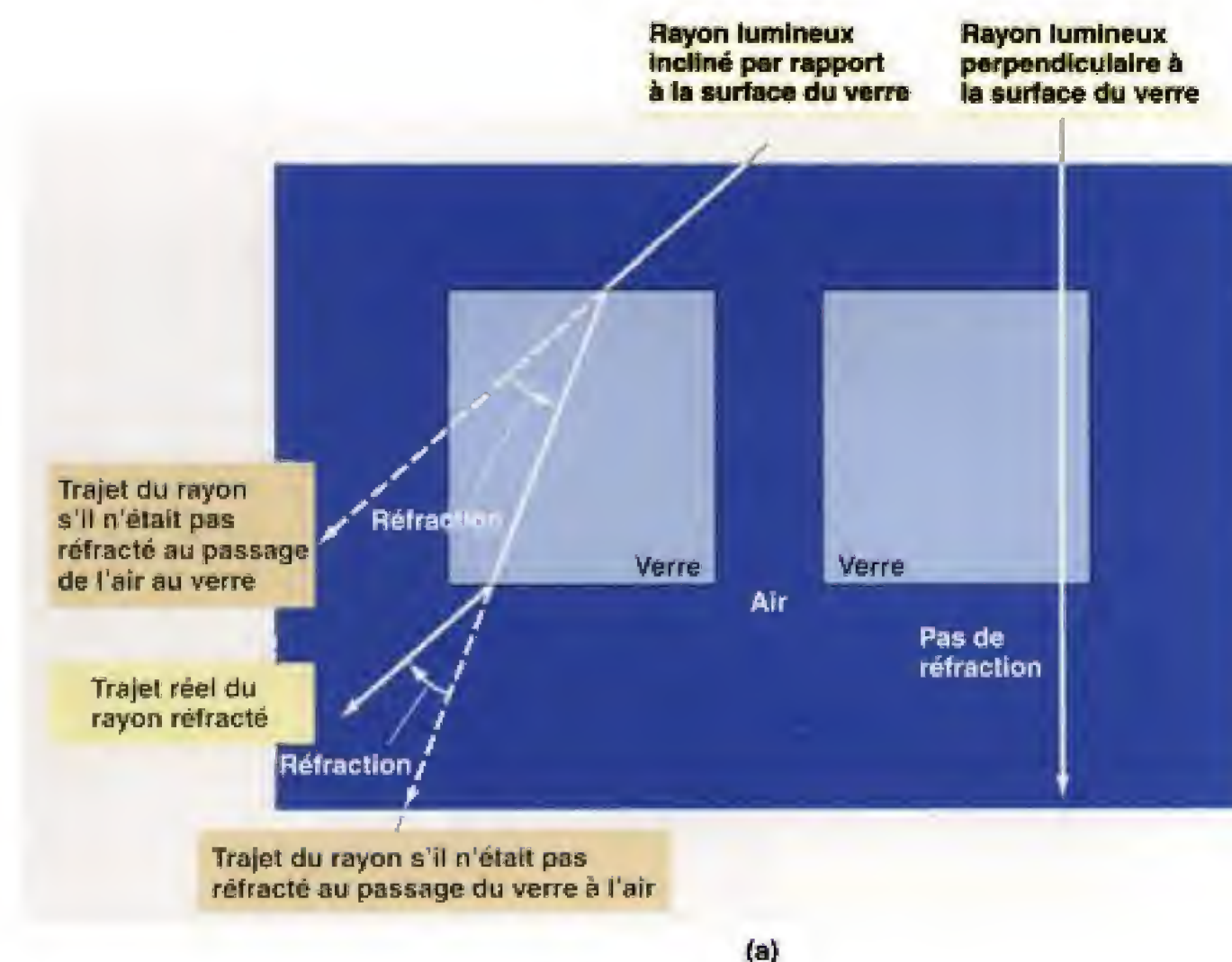
lumineux. Ceci est mis à profit pour corriger certaines anomalies de la réfraction oculaire comme la myopie.

### STRUCTURES RÉFRACTRICES DE L'OEIL

Les deux composants essentiels de l'appareil réfracteur de l'œil sont la **cornée** et le **cristallin**. La surface bombée de la cornée, qui est la première partie de l'œil que la lumière traverse, contribue de façon prépondérante à la réfraction parce que la différence de densité entre l'air et la cornée est très supérieure à celle qu'il y a entre le cristallin et les liquides qui l'entourent. Dans l'astigmatisme, la courbure de la cornée est irrégulière de sorte que la réfraction des rayons lumineux est inégale. Le pouvoir réfracteur de la cornée ne varie pas car sa courbure est immuable. Par

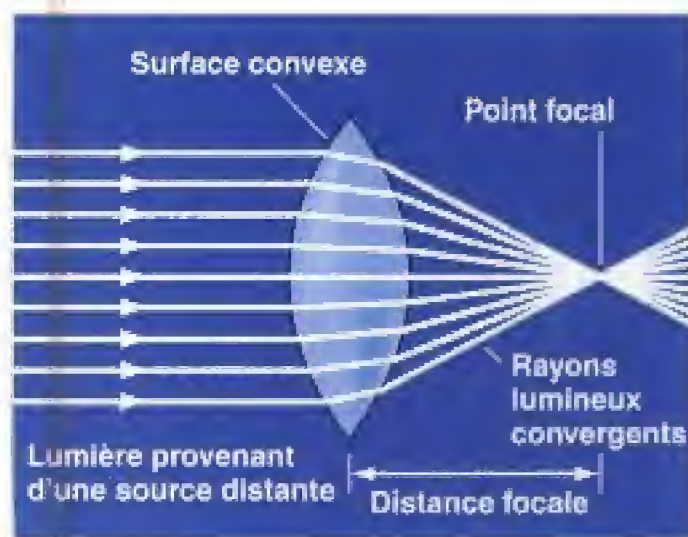
● FIGURE 6-11

**Réfraction.** Un rayon lumineux est infléchi (réfracté) quand il atteint la surface d'un milieu de densité différente de celle du milieu précédent (par exemple en passant de l'air à l'eau contenue dans le verre) sous un angle autre que la perpendiculaire à la surface. b) Le crayon dans l'eau paraît dévié. Ce qui se passe en réalité est que les rayons lumineux dirigés vers l'appareil photographique ou l'œil sont déviés en passant de l'eau au verre et du verre à l'air. D'où la déformation apparente du crayon.

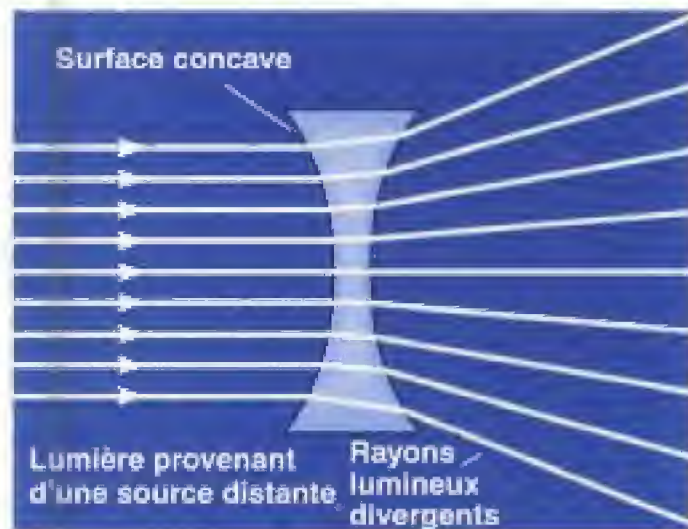


(b)





(a)



(b)

#### ● FIGURE 6-12

Réfraction par une lentille convexe et une lentille concave. a) Une lentille à surface convexe fait converger les rayons (les fait se rapprocher). b) Une lentille à surface concave fait diverger les rayons (les éloigne les uns des autres).

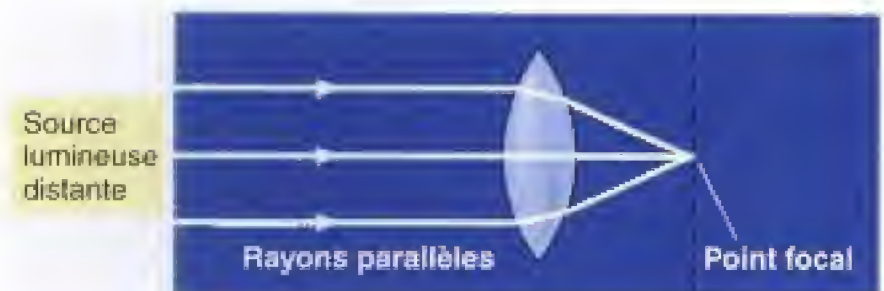
source proche que dans celui des rayons parallèles venant d'une source éloignée (● figures 6-13a et b). Pour un œil donné, la distance séparant le cristallin de la rétine est toujours la même et ne peut pas être augmentée pour focaliser l'image d'objets proches. Cependant pour une vision claire, il faut que les structures réfractrices de l'œil focalisent les sources lumineuses proches et distantes. Si l'image est focalisée en avant ou en arrière de la rétine la vision est floue (● figure 6-14). Pour focaliser sur la rétine, à distance constante, le cristallin doit être une lentille plus forte dans le cas des rayons d'une source proche que dans celui des rayons d'une source éloignée (● figure 6-13c). C'est le rôle de l'accommodation que d'ajuster la courbure du cristallin.

#### ■ La force du cristallin augmente grâce à l'accommodation pour la vision rapprochée

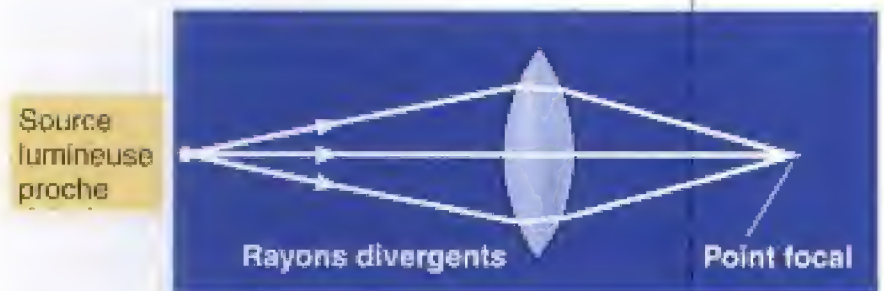
La capacité d'ajuster la force du cristallin porte le nom d'accommodation. La force du cristallin est fonction de sa forme qui, elle-même, dépend du muscle ciliaire.

#### ● FIGURE 6-14

Comparaison des images focalisées ou non sur la rétine



(a)



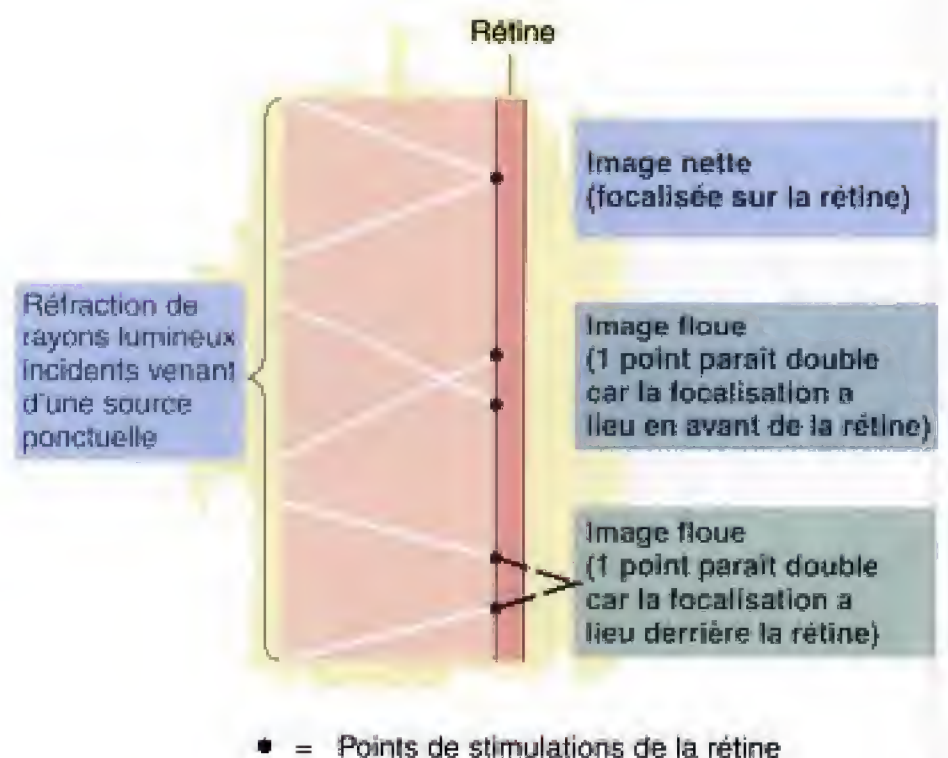
(b)



(c)

#### ● FIGURE 6-13

Focalisation de la lumière d'une source distante et d'une source proche. a) Les rayons provenant d'une source lumineuse éloignée (à plus de 6 m de l'œil) sont parallèles quand ils atteignent l'œil. b) Les rayons provenant d'une source proche (à moins de 6 m de l'œil) sont encore divergents quand ils atteignent l'œil. Pour une lentille de force donnée, la distance focale est plus grande dans le cas de rayons divergents que dans celui de rayons convergents. c) Pour qu'il y ait focalisation dans le cas d'une source lumineuse éloignée et d'une source proche, il faut une lentille plus puissante dans le cas de la source proche, puisque la distance entre le cristallin et la rétine est invariable.





Le **muscle ciliaire** fait partie du corps ciliaire qui est la région antérieure différenciée de la choroïde. Le corps ciliaire comporte le muscle ciliaire et le réseau capillaire d'où provient l'humeur aqueuse (cf. ● figure 6-7). Le muscle ciliaire est un anneau de muscle lisse relié au cristallin par les **ligaments suspenseurs** (● figure 6-15).

Quand le muscle ciliaire est relâché, les ligaments suspenseurs sont tendus et exercent des tractions radiales sur le cristallin qui prend une forme aplatie de faible pouvoir réfracteur (● figure 6-15c). Quand le muscle est contracté, son diamètre est réduit et les ligaments suspenseurs sont flasques (● figure 6-15d). Le cristallin sur lequel s'exerce une moindre traction prend une forme plus bombée du fait de son élasticité. La courbure plus accentuée du cristallin augmente sa force et l'inflexion des rayons. Normalement, le muscle ciliaire est relâché et le cristallin est aplati pour la vision à distance ; il est contracté et le cristallin est plus bombé pour la vision de près. La contraction du

muscle ciliaire est sous la dépendance du système nerveux autonome ; le sympathique le relâche, le parasympathique le contracte.

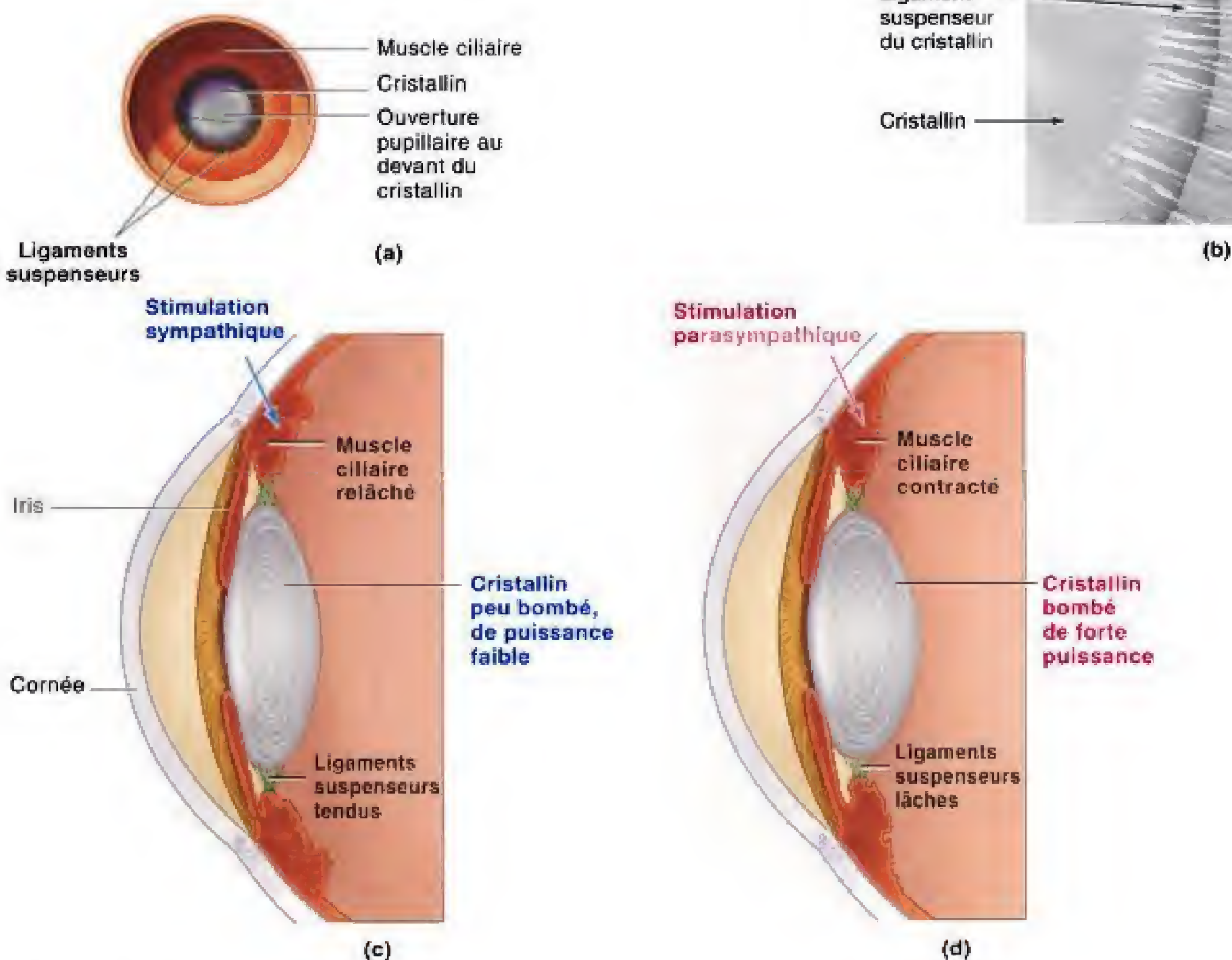


Au cours de l'existence, seules les régions périphériques du cristallin se renouvellent. Les cellules centrales courent un double risque. Non seulement ce sont les plus anciennes, mais aussi ce sont les plus éloignées de l'humeur aqueuse qui est la source de nutriments du cristallin. Avec le vieillissement, les cellules centrales meurent et deviennent rigides. Le cristallin perd son élasticité et ne peut plus prendre la forme bombée indispensable à l'accommodation. C'est la **presbytie** qui atteint la plupart des gens vers quarante-cinq ou cinquante ans et les contraint à porter des lunettes correctrices pour voir de près, notamment pour lire.

Les fibres élastiques du cristallin sont normalement transparentes. Il arrive que ces fibres deviennent opaques de sorte que les rayons lumineux ne passent plus à travers ; c'est la **cataracte**.

## ● FIGURE 6-15

**Mécanisme de l'accommodation.** a) Représentation schématique des ligaments suspenseurs du cristallin allant du muscle ciliaire au pourtour du cristallin. b) Vue en microscopie électronique à balayage des ligaments suspenseurs fixés sur le cristallin. c) Quand le muscle ciliaire est contracté, les ligaments suspenseurs exercent des tractions radiales sur le cristallin qui a la forme aplatie d'une lentille faible. d) Quand le muscle ciliaire est contracté, les ligaments suspenseurs ont du mou ce qui réduit les tractions subies par le cristallin ; celui-ci devient une lentille plus convexe et plus puissante.





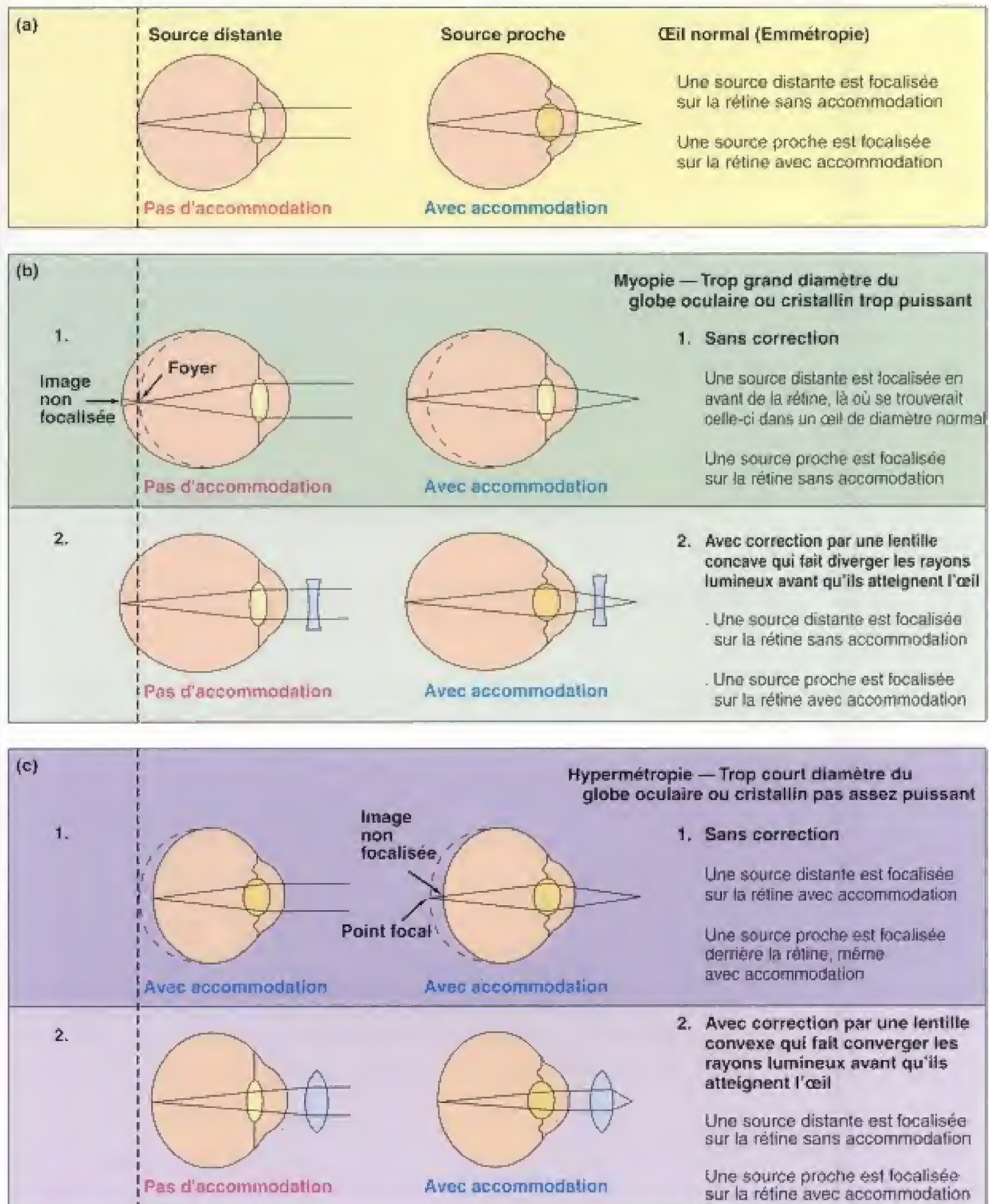
Le cristallin défectueux peut être retiré et remplacé par un cristallin artificiel implanté.

D'autres anomalies communes de la réfraction oculaire sont la **myopie** et l'**hypermétropie**. Dans un œil normal (**emmétropie**) (● figure 6-16a), la focalisation d'une source éloignée se fait

sans accommodation et celle d'une source proche se fait grâce à l'augmentation de courbure du cristallin, c'est-à-dire grâce à l'accommodation. En cas de **myopie** (● figure 6-16b1) le diamètre antéro-postérieur du globe oculaire est trop long ; une source proche est focalisée sur la rétine sans accommodation (alors que

## ● FIGURE 6-16

Emmétropie, myopie et hypermétropie. Comparaison de la vision de près et de loin a) dans un œil normal, b) en cas de myopie et c) en cas d'hypermétropie avec et sans correction. La ligne verticale en tirets indique la position d'une rétine située à distance normale de la cornée, c'est-à-dire là où est focalisée l'image par les structures réfractrices de l'œil normal.





normalement il y a accommodation pour la vision de près) tandis qu'une source éloignée est focalisée en avant de la rétine d'où une vision floue. Ainsi un sujet myope voit mieux de près que de loin, une situation qui peut être corrigée par des verres concaves (● figure 6-16b2). Dans l'hypermétropie (● figure 6-16c1) soit le diamètre du globe oculaire est trop petit, soit le cristallin n'est pas assez puissant. Les objets distants sont focalisés sur la rétine au prix de l'accommodation et les objets proches le sont derrière la rétine même avec l'accommodation d'où une vision floue. Ainsi un sujet hypermétrope voit beaucoup mieux de loin que de près, un état qui peut être corrigé par une lentille convexe (● figure 6-16c2). L'hypermétropie s'aggrave avec le vieillissement à cause de la perte de l'accommodation liée à la presbytie.

### ■ Il faut que la lumière traverse plusieurs couches de la rétine avant d'atteindre les photorécepteurs

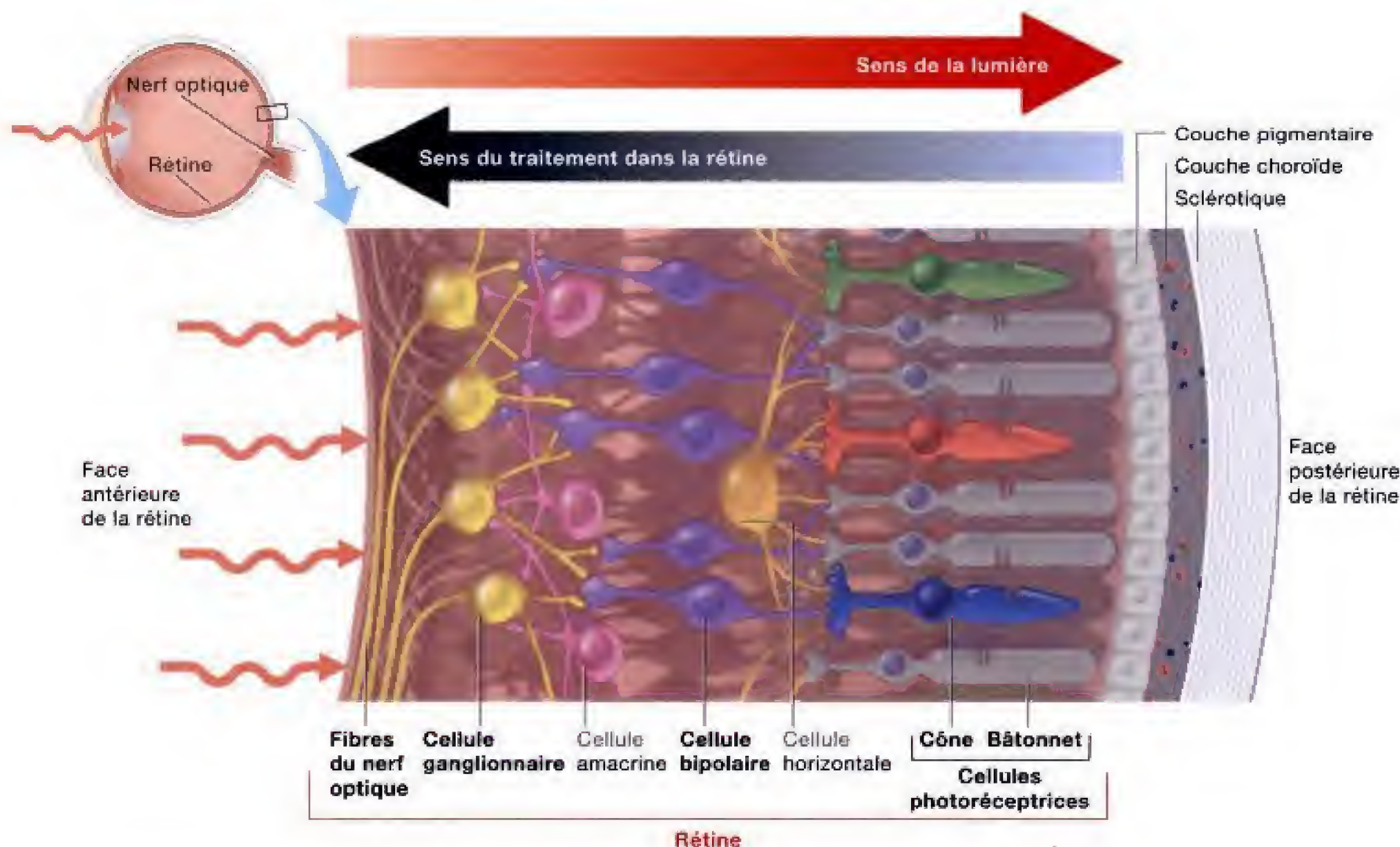
Le rôle de l'œil est de focaliser les rayons lumineux de l'environnement sur les bâtonnets et les cônes qui sont les cellules photoréceptrices de la rétine. Ces photorécepteurs convertissent la lumière en signaux électriques qui sont transmis au SNC.

La rétine, qui contient les photorécepteurs, est en réalité un prolongement du SNC et non pas un organe périphérique au sens propre. Durant le développement embryonnaire, les cellules rétiennes « sortent à reculons » du système nerveux de sorte que, de façon surprenante, les couches de la rétine sont tournées vers l'arrière. La partie nerveuse de la rétine comporte trois couches de cellules excitables (● figure 6-17) : (1) la couche externe, la plus proche de la choroïde, contient les cônes et les bâtonnets dont l'extrémité sensible à la lumière, qui fait face à la choroïde, est dirigée à l'opposé de la lumière ; (2) la couche moyenne de cellules bipolaires ; et (3) la couche interne de cellules ganglionnaires. Les axones de celles-ci se réunissent pour former le nerf optique qui sort de la rétine en position légèrement excentrée. L'endroit par où le nerf optique sort de la rétine et par où passent les vaisseaux sanguins est le **disque optique** (● figure 6-18) ; cet endroit porte aussi le nom de **tache aveugle** parce qu'il ne s'y trouve ni cônes ni bâtonnets. Nous n'avons pas normalement conscience de cette tache aveugle parce que le traitement central des informations visuelles « comble le vide correspondant ». Mais une épreuve très simple suffit à en démontrer l'existence (● figure 6-19).

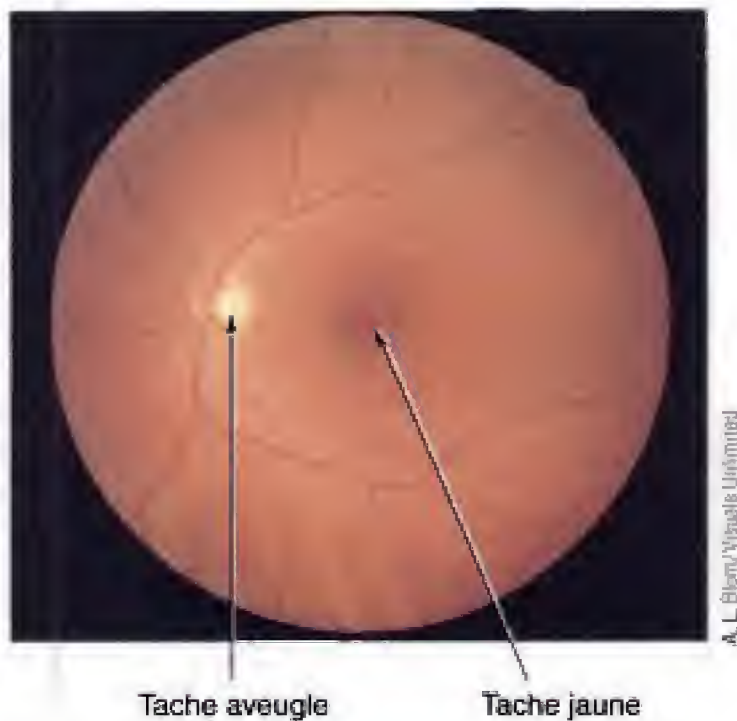
La lumière doit traverser la couche des cellules ganglionnaires et des neurones bipolaires avant d'atteindre les photoré-

#### ● FIGURE 6-17

**Couches de la rétine** La voie visuelle dans la rétine va des photorécepteurs (cônes et bâtonnets dont l'extrémité réceptrice est face à la choroïde, du côté opposé à la lumière incidente) aux cellules ganglionnaires en passant par les cellules bipolaires. Les cellules horizontales et les cellules amacrines ont un rôle dans le traitement local des informations visuelles.







● FIGURE 6-18

Rétine vue avec un **ophtalmoscope**. Avec un ophtalmoscope, qui est un appareil de vision éclairant, on peut voir le disque optique (tache aveugle) et la tache jaune de la rétine au fond de l'œil.

cepteurs en tous points de la rétine à l'exception de la fovéa. Dans la fovéa, qui est une petite dépression de la taille d'une tête d'épingle située exactement au centre de la rétine, il n'y a pas de couches ganglionnaire et bipolaire de sorte que la lumière atteint directement les photorécepteurs (● figure 6-16b). Ceci joint au fait que les cônes, qui ont un plus grand pouvoir de discrimination que les bâtonnets, sont concentrés là, fait de la fovéa la zone de précision maximale de la vision. De fait nous tournons les yeux de sorte que l'objet regardé soit focalisé sur la fovéa. La zone entourant la fovéa, la tache jaune contient aussi une forte concentration de cônes et est aussi le lieu d'une vision précise (● figure 6-18), moins précise cependant que celle de la fovéa à cause de la superposition des deux couches ganglionnaire et bipolaire.

**Note clinique** La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la principale cause de cécité dans le monde occidental. Cette affection est caractérisée par la perte de photorécepteurs de la tache jaune associée au vieillissement. Les sujets atteints ont perdu la partie centrale de leur champ visuel où l'acuité est maximale et ont seulement conservé une vision nette à sa périphérie (vision en anneau).

### ■ La phototransduction par les cellules de la rétine convertit la lumière en signaux électriques

Les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) sont faits de trois parties (● figure 6-20a) :

1. un **segment externe**, qui est situé le plus près de l'extérieur du globe oculaire, fait face à la choroïde et détecte les stimuli lumineux ;
2. un **segment interne**, situé à mi-longueur de la cellule, qui contient la machinerie métabolique de celle-ci ;
3. une **extrémité synaptique**, qui est la plus proche de l'intérieur du globe oculaire, fait face aux neurones bipolaires et trans-



● FIGURE 6-19

**Mise en évidence de la tache aveugle** Mettez en évidence la tache aveugle de votre œil droit en fermant l'œil gauche et en tenant la page à environ 10 cm devant vous. Tout en fixant le point, éloignez lentement le livre jusqu'à ce que la croix disparaisse. À ce moment, l'image de la croix se projette sur la tache aveugle de votre œil droit. On peut de façon similaire mettre en évidence la tache aveugle de l'œil gauche en fermant l'œil droit et en fixant la croix. Le point disparaît quand son image se projette sur la tache aveugle de l'œil gauche.

met le signal né dans le photorécepteur sous l'effet du stimulus lumineux à la cellule suivante de la voie visuelle.

Le segment externe, qui a une forme cylindrique dans les bâtonnets et conique dans les cônes (● figure 6-20a), est fait d'un empilement de disques aplatis contenant en abondance les molécules de **pigment visuel**. Chaque rétine contient environ 150 millions de photorécepteurs dont le segment externe contient plus d'un milliard de molécules de pigment visuel.

Les **pigments visuels** subissent des modifications chimiques quand ils sont activés par la lumière. Par une série d'étapes, la modification due à la lumière et l'activation consécutive des photorécepteurs causent un potentiel récepteur qui déclenche finalement un potentiel d'action qui transmet l'information au cerveau où elle est traitée. Un pigment visuel a deux constituants : l'opsine, une protéine enzymatique, qui est une partie intégrante de la membrane du disque optique et un dérivé de la vitamine A, le **rétinal** (ou **rétinène**), qui est ensermé dans la molécule d'opsine (● figure 6-20b). Le rétinale est la partie du pigment visuel qui absorbe la lumière. Il y a quatre pigments visuels différents, un dans les bâtonnets et un dans chacune des trois variétés de cônes. Le rétinale est le même dans les quatre pigments mais il y a de légères différences de l'opsine des différents photorécepteurs grâce à quoi ils absorbent de façon inégale les longueurs d'onde de la lumière. La rhodopsine des bâtonnets absorbe également toutes les longueurs d'onde du spectre de lumière visible. À partir de l'information qu'ils envoient, le cerveau ne peut donc pas faire la distinction des différentes longueurs d'ondes du spectre visible ; pour cette raison, les influx provenant des bâtonnets sont perçus uniquement en gris dont les nuances sont fonction de l'intensité de la lumière. Les pigments visuels des trois types de cônes — cônes rouges, verts et bleus — répondent de façon sélective aux différentes longueurs d'onde de la lumière visible, ce qui est le fondement de la vision des couleurs.

La **phototransduction**, qui est la conversion du stimulus lumineux en signal électrique, est essentiellement la même pour tous les photorécepteurs. Quand le rétinale absorbe de la lumière sa forme change (● figure 6-20b). Ce changement de conformation active le pigment visuel ce qui produit un potentiel récepteur (hyperpolarisation) qui progresse passivement du segment externe à l'extrémité hyperpolarisation du photorécepteur (● figure 6-21) qui libère un médiateur. Plus la lumière est vive, plus il y a de médiateur libéré.



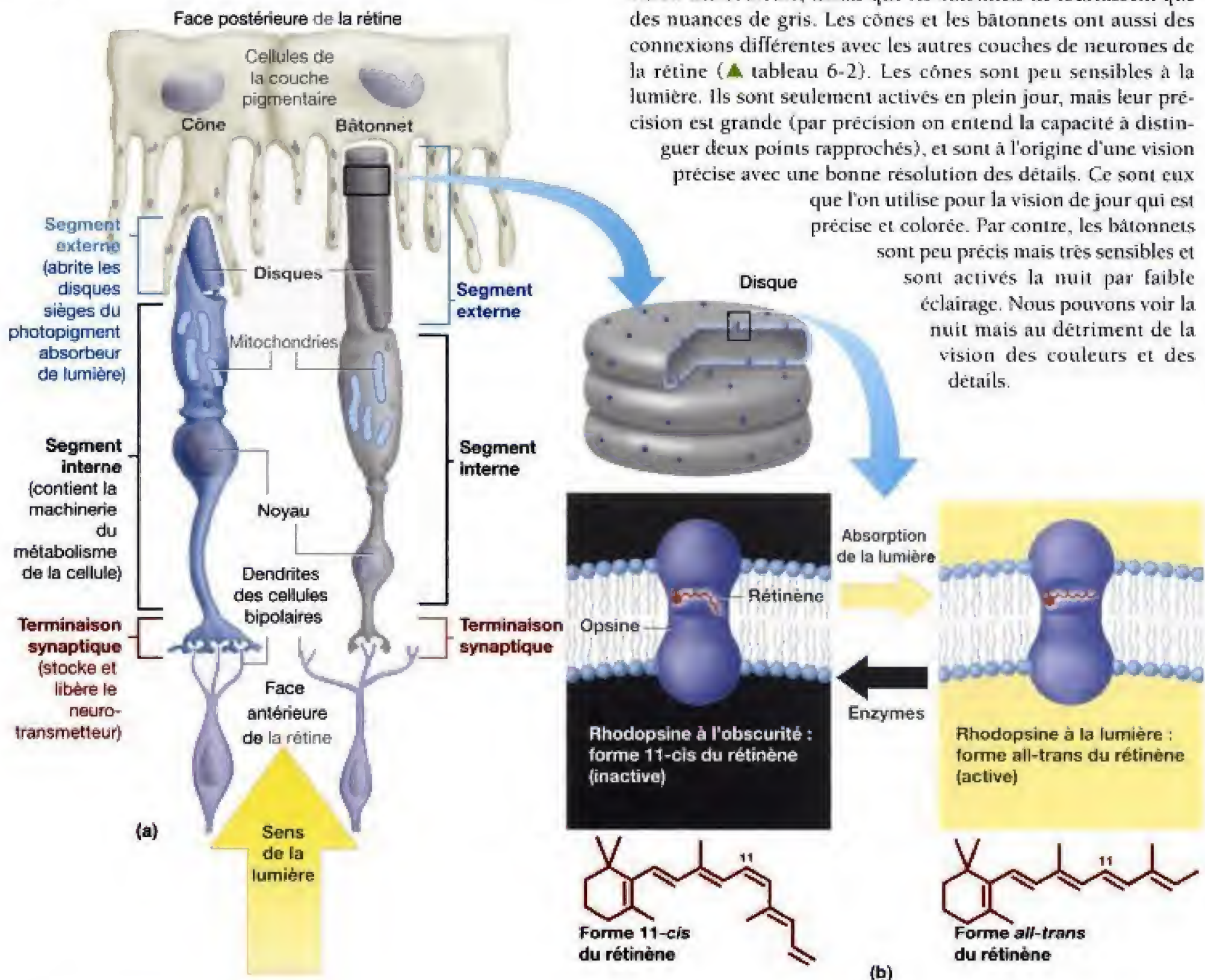
Il y a une synapse entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires qui constituent la couche suivante de cellules excitables de la rétine. Le potentiel des cellules bipolaires est influencé par le médiateur libéré par les photorécepteurs. Les cellules bipolaires se terminent sur les cellules ganglionnaires dont les axones forment le nerf optique qui transmet au cerveau l'information sur le signal. Les cellules bipolaires n'ont pas de potentiel d'action, seulement des potentiels graduels comme les photorécepteurs. Les potentiels d'action existent seulement à partir des cellules ganglionnaires, les premiers neurones des voies optiques qui transmettent le message à distance jusqu'au

cortex visuel du lobe occipital (cf. p. 118). Les messages proviennent seulement des photorécepteurs qui ont été suffisamment excités par la lumière pour dépolariser jusqu'au seuil les cellules ganglionnaires auxquelles ils sont reliés. L'image perçue dépend donc des caractéristiques de la lumière reçue par les photorécepteurs.

Le pigment visuel retourne par une réaction enzymatique à sa configuration d'origine dans l'obscurité. Le potentiel de membrane des photorécepteurs et la libération de médiateurs reviennent à l'état de repos, non excité, et il n'y a plus émission de potentiels d'action vers le cortex visuel.

## ● FIGURE 6-20

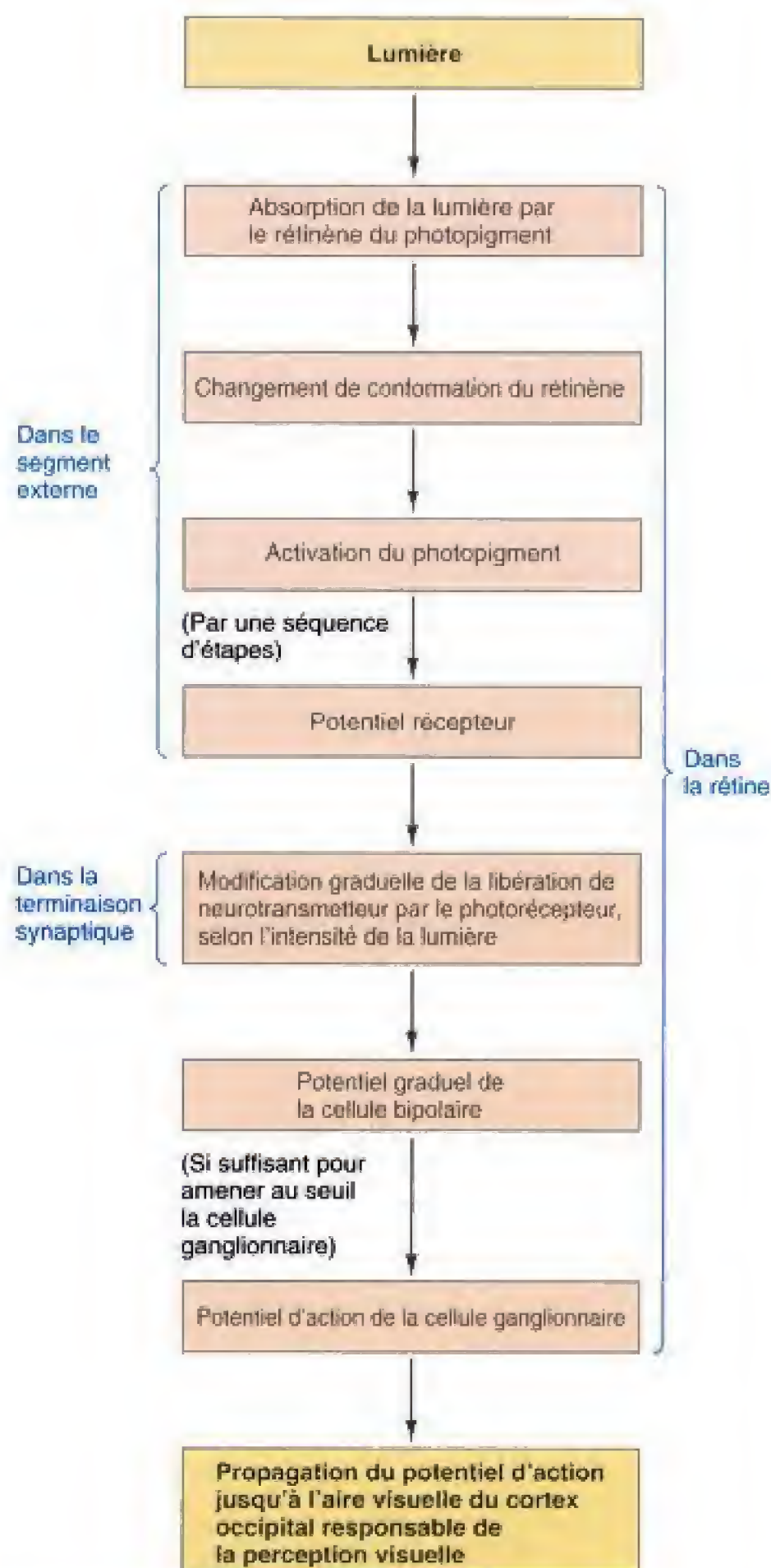
**Photorécepteurs** a) Représentation schématique des trois parties des bâtonnets et des cônes. Remarquer l'empilement dans leur segment externe des disques membraneux aplatis qui contiennent en abondance les molécules de pigment visuel. b) Un pigment visuel tel que la rhodopsine des bâtonnets est constitué par une protéine membranaire, l'opsine, et par le rétinène dérivé de la vitamine A. À l'obscurité le rétinène est inclus dans la molécule d'opsine et le pigment visuel est inactivé. À la lumière, la configuration du rétinène change de sorte qu'il ne peut plus rester dans l'opsine et qu'il se libère ; le pigment visuel est activé.



## ■ Avec les bâtonnets on voit tout en gris la nuit, avec les cônes la vision est précise et en couleur le jour

La rétine contient environ trente fois plus de bâtonnets que de cônes (100 millions de bâtonnets et 3 millions de cônes par œil). La concentration des cônes est maximale dans la tache jaune et décroît à partir d'elle tandis que celle des bâtonnets augmente. Comme on vient de le voir la transduction est semblable dans les cônes et les bâtonnets mais il y a toutefois des différences entre ces photorécepteurs. Les cônes sont responsables de la vision des couleurs, tandis que les bâtonnets ne fournissent que des nuances de gris. Les cônes et les bâtonnets ont aussi des connexions différentes avec les autres couches de neurones de la rétine (▲ tableau 6-2). Les cônes sont peu sensibles à la lumière. Ils sont seulement activés en plein jour, mais leur précision est grande (par précision on entend la capacité à distinguer deux points rapprochés), et sont à l'origine d'une vision précise avec une bonne résolution des détails. Ce sont eux que l'on utilise pour la vision de jour qui est précise et colorée. Par contre, les bâtonnets sont peu précis mais très sensibles et sont activés la nuit par faible éclairage. Nous pouvons voir la nuit mais au détriment de la vision des couleurs et des détails.





● **FIGURE 6-21**  
Phototransduction

## ■ La sensibilité de la vision varie beaucoup grâce à l'adaptation à la lumière et à l'obscurité

La sensibilité des yeux dépend de la quantité de pigment visuel dans les cônes et les bâtonnets. Quand on passe du plein soleil à l'obscurité, on ne voit rien au début puis progressivement on commence à distinguer des objets par suite de l'adaptation à l'obscurité. Le clivage des pigments visuels exposés à la lumière du soleil réduit énormément la sensibilité des photorécepteurs.

▲ **TABLEAU 6-2**

Propriétés de la vision due aux cônes et aux bâtonnets

| BÂTONNETS                   | CÔNES                    |
|-----------------------------|--------------------------|
| 100 millions par rétine     | 3 millions par rétine    |
| Vision en nuance de gris    | Vision en couleur        |
| Grande sensibilité          | Faible sensibilité       |
| Faible précision            | Grande précision         |
| Vision nocturne             | Vision diurne            |
| Plus nombreux en périphérie | Concentrés dans la fovéa |

Par exemple, quand le contenu en rhodopsine diminue seulement de 0,6 % par rapport à son maximum, la sensibilité des bâtonnets est réduite d'environ 3 000 fois. Dans l'obscurité les pigments visuels clivés sous l'effet de la lumière sont progressivement régénérés. La sensibilité de l'œil augmente donc de sorte que l'on commence à voir dans l'obscurité. Toutefois seuls les bâtonnets très sensibles sont remis en service à l'obscurité.

À l'opposé, si l'on passe de l'obscurité à la lumière (par exemple en sortant en plein jour d'une salle de cinéma), les yeux sont initialement très sensibles à la lumière éblouissante. Il y a peu de contraste entre les régions plus ou moins éclairées et l'image paraît comme délavée. Comme des pigments visuels sont rapidement scindés sous l'effet de la lumière, la sensibilité des yeux décroît et les contrastes existants sont à nouveau perçus ; c'est l'**adaptation à la lumière**. Les bâtonnets sont si sensibles à la lumière que suffisamment de rhodopsine est clivée pour qu'ils soient inactivés en pleine lumière ; en d'autres termes la quantité de pigment visuel clivé par la lumière vive est telle que les bâtonnets sont devenus insensibles à la lumière. En outre, un mécanisme d'adaptation dans le SNC fait passer du système des bâtonnets à celui des cônes en pleine lumière. C'est pour cette raison que les cônes, qui sont moins sensibles, sont les seuls à être utilisés pour la vision de jour.

On estime que la sensibilité de l'œil humain peut varier d'un facteur de un million du fait de l'adaptation à la lumière et à l'obscurité. Cet ajustement aux conditions d'éclairage est renforcé par le réflexe pupillaire qui détermine la quantité de lumière admise dans l'œil.



Comme le rétinol, l'un des éléments des pigments visuels, est un dérivé de la vitamine A, il faut un apport suffisant de celle-ci pour sa resynthèse continue. La cécité nocturne est la conséquence de la carence en vitamine A. Bien que la quantité de pigment visuel soit réduite, il en reste suffisamment dans les cônes pour répondre à la stimulation par une lumière vive sauf dans les cas les plus graves. Mais la diminution, même faible, de la quantité de rhodopsine dans les bâtonnets les rend incapables de répondre quand la luminosité est réduite. Le sujet atteint voit de jour avec ses cônes mais ne voit pas de nuit car ses bâtonnets sont hors service. C'est pour cela que les carottes sont « bonnes pour les yeux » car elles contiennent beaucoup de vitamine A.



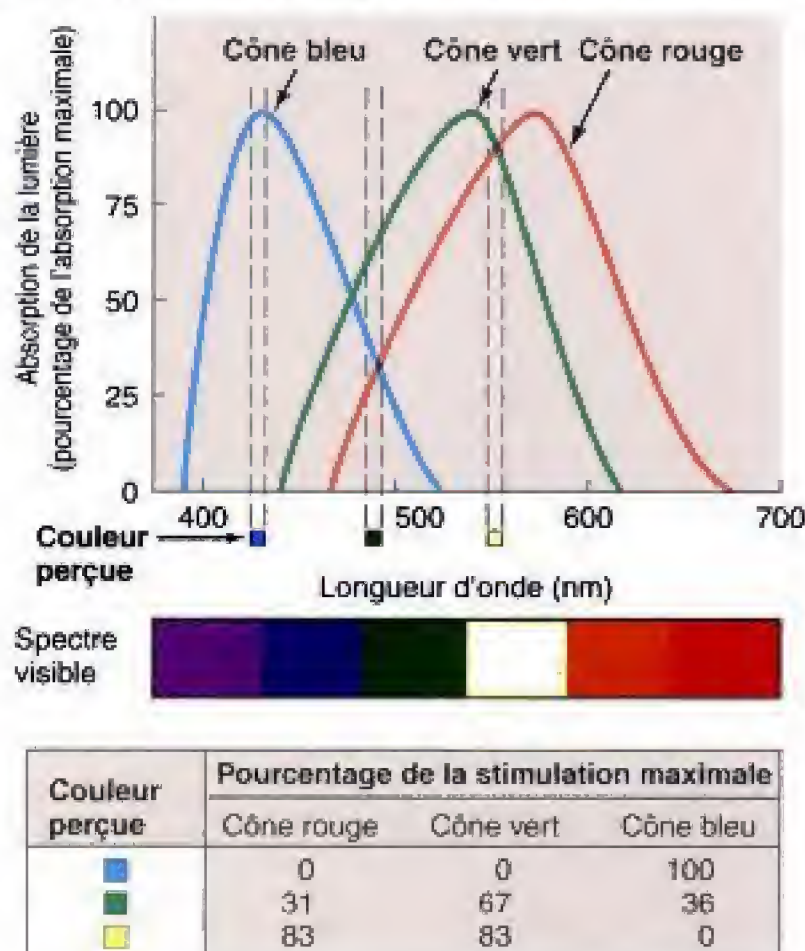
## ■ La vision des couleurs dépend de la stimulation des trois types de cônes

La vision dépend de la stimulation par la lumière des photorécepteurs de la rétine. Certains objets de l'environnement, comme le soleil, un feu ou des ampoules électriques émettent de la lumière. Mais comment se fait-il que nous voyions des objets comme des objets, des personnes ou des arbres qui n'émettent pas de lumière ? Les pigments des objets absorbent de façon sélective certaines longueurs d'onde de la lumière qu'ils reçoivent de sources lumineuses et réfléchissent celles qui ne sont pas absorbées. C'est grâce à ces rayons réfléchis que nous voyons les objets. Un objet que nous voyons bleu absorbe les longueurs d'onde supérieures du rouge et du vert et réfléchit les longueurs d'onde plus courtes du bleu qui sont absorbées par le pigment visuel des cônes bleus qu'elles activent.

Chaque type de cône est plus efficacement activé par une longueur d'onde particulière de la lumière dans la gamme de la couleur qui lui donne son nom de cône bleu, vert ou rouge ; mais les cônes répondent aussi à un degré variable aux autres longueurs d'ondes (● figure 6-22). La vision colorée, c'est à dire la perception des multiples couleurs, dépend du *rapport de stimulation* des cônes en réponse aux différentes longueurs d'ondes. Une longueur d'onde perçue comme bleue ne stimule pas les cônes rouges et verts mais stimule de façon maximale les cônes bleus (le pourcentage de la stimulation maximale est 0, 0 et 100 pour les cônes rouges, verts et bleus respectivement.) La couleur jaune correspond aux rapports de stimulation de 83, 83 et 0, les cônes rouges et verts étant stimulés à 83 % de leur stimulation maximale et les cônes bleus ne l'étant pas du tout. Pour le vert,

### ● FIGURE 6-22

Sensibilité des trois types de cônes aux différentes longueurs d'onde du spectre visible. L'intensité de la stimulation de chaque type de cône par les trois couleurs est indiquée en pourcentage de l'intensité de stimulation maximale.



les rapports sont 31, 67 et 36. Différentes combinaisons sont à l'origine de la perception de toutes les couleurs. Le blanc est le mélange de toutes les longueurs d'onde visibles alors que le noir correspond à l'absence de lumière.

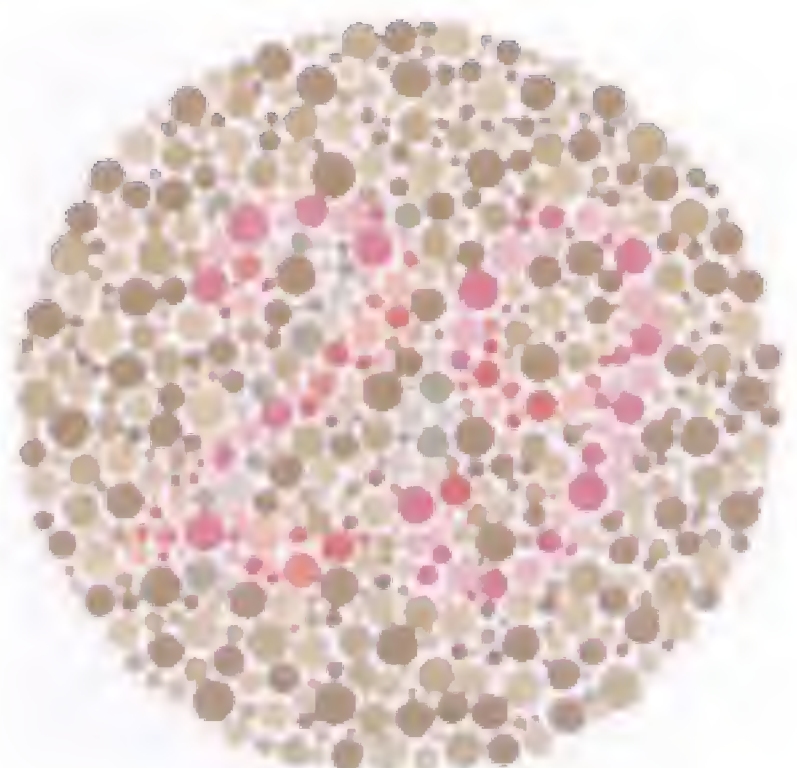
La stimulation de chaque type de cône est codée et transmise au cerveau par des voies parallèles distinctes. On a identifié récemment un centre de la vision des couleurs dans le cortex visuel primaire. Dans ce centre les informations reçues sont combinées et traitées pour donner naissance à la perception des couleurs des objets se détachant sur l'arrière-plan. Le concept de couleur est le résultat d'une opération mentale ; la plupart d'entre nous s'accordent sur les couleurs car nous avons les mêmes photorécepteurs et utilisons les mêmes voies nerveuses. Chez de rares sujets, un type de cône manque de sorte que leur vision résulte de l'activité de deux sortes de cônes seulement ; il s'agit d'une anomalie héréditaire appelée *achromatopsie* dont la forme la plus fréquente résulte de la déficience plus ou moins complète en cônes verts ou en cônes rouges. Non seulement les sujets atteints perçoivent différemment certaines couleurs mais ils sont aussi incapables de distinguer toute la variété des couleurs (● figure 6-23). Par exemple certaines personnes ne distinguent pas le rouge du vert. À un feu tricolore de signalisation routière, ces sujets doivent se fier à la position du feu allumé pour savoir s'ils peuvent passer ou doivent s'arrêter.

## ■ Les informations visuelles suivent des voies séparées avant d'être intégrées dans le cortex visuel et perçues

L'étendue d'espace qui peut être vue, la tête étant immobile, est le **champ visuel**. Du fait des connexions entre les yeux et le cortex visuel gauche reçoit seulement les informations de la moitié droite du champ visuel des deux yeux et le droit celles de la moitié gauche du champ visuel des deux yeux.

### ● FIGURE 6-23

Détection d'un défaut de vision des couleurs (achromatopsie) Un sujet atteint de déficit en cônes verts ou rouges (daltonisme) ne voit pas le chiffre 29 de ce panneau.





Quand la lumière entre dans l'œil, les rayons lumineux venus de la moitié gauche du champ visuel atteignent la moitié droite de la rétine des deux yeux, c'est-à-dire la partie médiane, ou interne de la rétine gauche et la partie externe, latérale de la rétine droite (● figure 6-24a). De même, les rayons venus de la moitié droite du champ visuel atteignent la moitié gauche de chaque rétine, c'est-à-dire la partie externe, latérale de la rétine gauche et la partie interne, médiane de la rétine droite. Chaque nerf optique transporte à la sortie de la rétine les informations des deux moitiés de la rétine dont il naît. Ces informations sont disjointes quand les nerfs optiques se rejoignent au **chiasma optique** (du grec *khlasma*, croisement) situé au-dessous de l'hypothalamus (se reporter à ● la figure 5-5b, p. 115). Dans le chiasma optique les fibres provenant de la moitié interne des deux rétines passent du côté opposé, alors que celles de la moitié latérale restent du même côté. Les trousseaux de fibres ainsi réarrangées forment les **tractus optiques**. Chaque tractus optique transporte l'information de la moitié latérale d'une rétine et de la moitié médiane de l'autre. Ainsi le croisement partiel réunit les fibres des deux yeux transportant l'information provenant de la même moitié du champ visuel et chaque tractus optique transporte vers le cerveau homolatéral (du grec *homos*, semblable) l'information provenant du côté opposé du champ visuel. La connaissance de ces voies facilite la localisation des déficits visuels dus à leur interruption (● figure 6-24b).

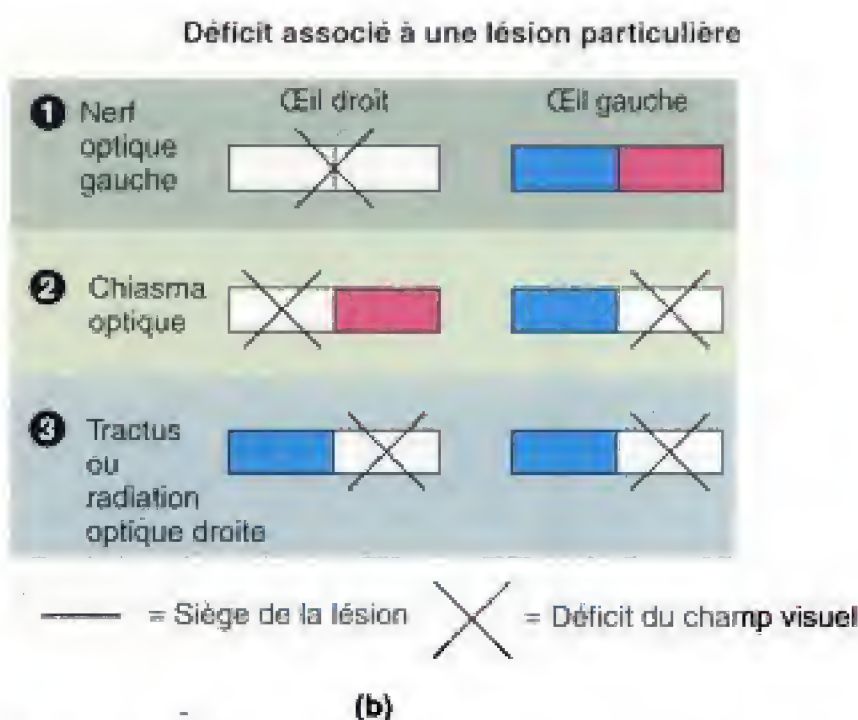
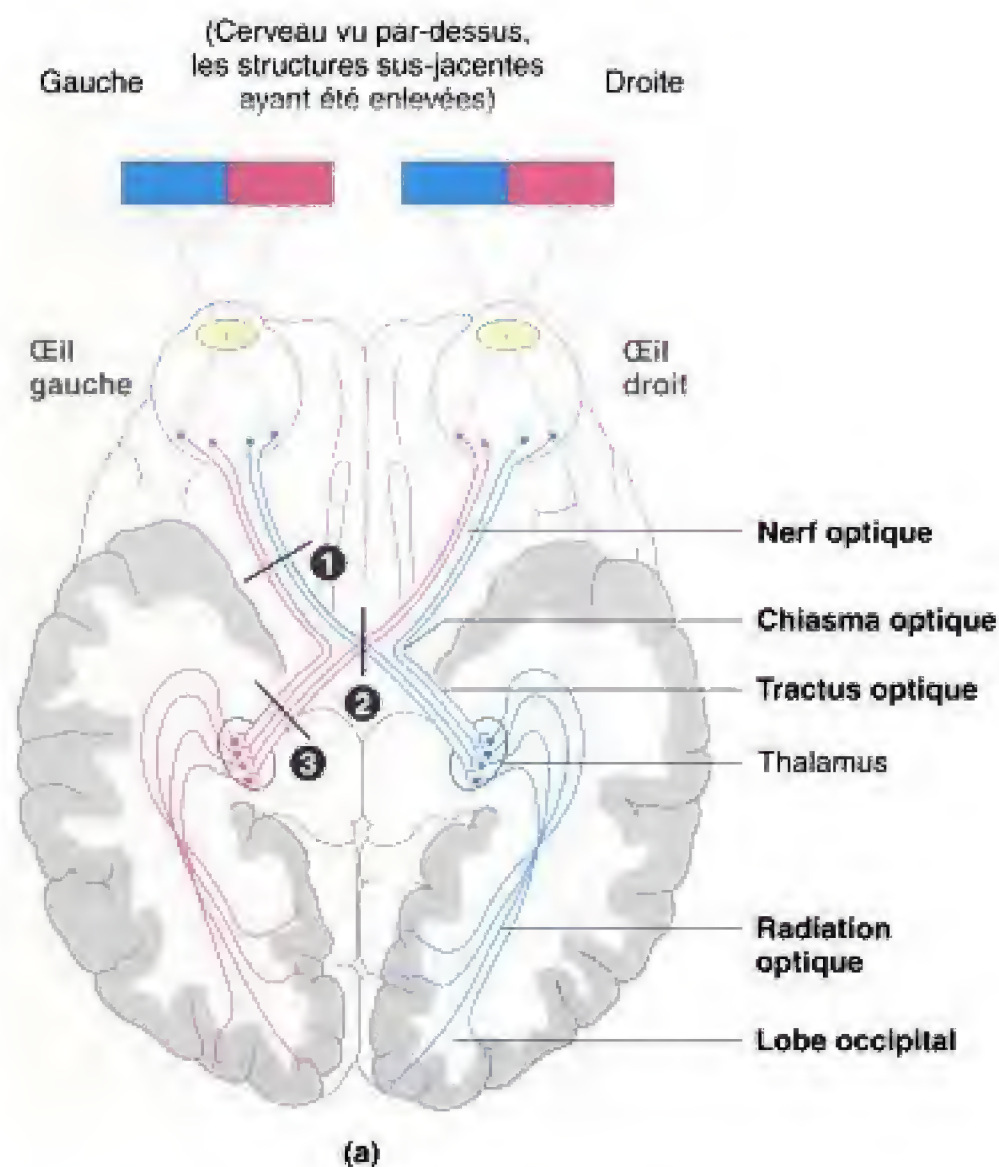
Il est bon, avant d'aborder l'étude du traitement de l'information visuelle par le cerveau de se reporter au ▲ tableau 6-3 où sont résumées les fonctions des divers composants de l'œil.

## ■ Le message visuel est élaboré dans le thalamus et le cortex visuel

Le premier relai de l'information dans les voies visuelles est le thalamus (● figure 6-24a). Il trie et sépare l'information reçue des yeux et la transmet par des faisceaux de fibres appelés **radiations optiques** à différentes régions du cortex qui traitent des particularités du stimulus visuel comme la couleur, la forme, la profondeur ou le mouvement. Ce triage de l'information visuelle n'est pas une mince affaire car le nerf optique contient plus d'un million d'axones portant l'information venue des photorécepteurs d'une seule rétine. C'est plus que le nombre total des fibres somatosensorielles afférentes véhiculant les informations en provenance du reste de l'organisme. On estime qu'environ 30 % des neurones du cortex participent au traitement des informations visuelles alors que seulement 8 % sont concernés par le toucher et 3 % par l'audition.

### PERCEPTION DE LA PROFONDEUR

Les informations provenant des deux yeux et portant sur la même moitié du champ visuel sont reçues simultanément par chaque moitié du cortex latéral, mais les messages des deux yeux ne sont pas identiques. Chaque œil voit un objet d'un point de vue légèrement différent bien qu'il y ait une zone étendue de chevauchement. La zone de chevauchement vue simultanément par les deux yeux est le **champ binoculaire** de vision dont le rôle est important pour la **perception de la profondeur**. Le cerveau exploite les faibles différences de l'information venue des deux yeux pour estimer les distances ce qui permet de percevoir les objets en trois dimensions et de les situer dans l'espace. Cependant une certaine perception de la situation des objets dans l'es-



● FIGURE 6-24

**Voies optiques et déficits visuels liés à des lésions de ces voies.** a) Voies optiques. Noter que le cortex visuel du lobe occipital gauche reçoit les informations provenant de la moitié droite du champ visuel des deux yeux (en bleu) et que le cortex droit reçoit celles provenant de la moitié gauche du champ visuel des deux yeux (en rouge). b) Déficit du champ visuel en fonction du siège de lésions des voies optiques. Chaque déficit du champ visuel est associé à une lésion de la voie optique repérée par le même numéro dans le panneau (a) de la figure.

pace est possible en vision monoculaire en s'aidant de l'expérience et de certains repères. Par exemple, si en regardant d'un seul œil on voit une voiture plus grosse qu'une maison, on en déduit que la voiture est plus près que la maison.



▲ **TABEAU 6-3**

Propriétés des différents constituants de l'œil

| <b>CONSTITUANTS<br/>(par ordre<br/>alphabétique)</b> | <b>SIÈGE</b>                                                                                                                                     | <b>FONCTION</b>                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bâtonnets</b>                                     | Photorécepteurs de la couche externe de la rétine                                                                                                | Très sensibles, responsables de la vision crépusculaire en noir et blanc                                                                                                                 |
| <b>Cellules ganglionnaires</b>                       | Couche interne (nerveuse) de la rétine                                                                                                           | Traitement des stimuli visuels dans la rétine ; forment le nerf optique                                                                                                                  |
| <b>Choroïde</b>                                      | Couche moyenne du globe oculaire                                                                                                                 | Pigmentée elle prévient la diffusion de la lumière dans l'œil ; contient des vaisseaux sanguins nourriciers de la rétine ; différenciée en avant pour former le corps ciliaire et l'iris |
| <b>Cônes</b>                                         | Photorécepteurs de la couche externe de la rétine                                                                                                | Vision précise, vision diurne et vision des couleurs                                                                                                                                     |
| <b>Cornée</b>                                        | Zone antérieure transparente de l'enveloppe externe du globe oculaire                                                                            | Rôle très important dans la réfraction des rayons lumineux                                                                                                                               |
| <b>Corps ciliaire</b>                                | Zone antérieure spécialisée dérivée de la choroïde formant un anneau autour du cristallin                                                        | Production de l'humeur aqueuse et siège du muscle ciliaire                                                                                                                               |
| <b>Cristallin</b>                                    | Entre les humeurs aqueuse et vitrée ; fixé au muscle ciliaire par les ligaments suspenseurs                                                      | Modification du pouvoir réfracteur de l'œil lors de l'accommodation                                                                                                                      |
| <b>Disque optique</b>                                | Voir tache aveugle                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                          |
| <b>Fovéa<br/>(fossette centrale)</b>                 | Exactement au centre même de la cornée                                                                                                           | Zone d'acuité maximale                                                                                                                                                                   |
| <b>Humeur aqueuse</b>                                | Chambre antérieure entre cornée et cristallin                                                                                                    | Liquide clair aqueux sans cesse renouvelé, contenant des nutriments pour la cornée et le cristallin                                                                                      |
| <b>Humeur vitrée</b>                                 | Chambre postérieure entre cristallin et rétine                                                                                                   | Fluide semi visqueux qui contribue au maintien de la forme sphérique du globe oculaire                                                                                                   |
| <b>Iris</b>                                          | Anneau coloré visible de fibres musculaires ; dans l'humeur aqueuse                                                                              | Modification de la taille de la pupille sous l'effet de sa contraction ; responsable de la couleur des yeux                                                                              |
| <b>Ligaments suspenseurs</b>                         | Entre les muscles ciliaires et le cristallin                                                                                                     | Importants pour l'accommodation                                                                                                                                                          |
| <b>Muscle ciliaire</b>                               | Élément musculaire circulaire du corps ciliaire ; fixé au cristallin par les ligaments suspenseurs                                               | Important pour l'accommodation                                                                                                                                                           |
| <b>Nerf optique</b>                                  | Sort de l'œil au disque optique (tache aveugle)                                                                                                  | Premier maillon de la voie optique vers le cerveau                                                                                                                                       |
| <b>Neurones bipolaires</b>                           | Couche moyenne des cellules nerveuses de la rétine                                                                                               | Importants pour le traitement dans la rétine des stimulus lumineux                                                                                                                       |
| <b>Pupille</b>                                       | Ouverture ronde au centre de l'iris                                                                                                              | Laisse entrer dans l'œil une quantité variable de lumière                                                                                                                                |
| <b>Rétine</b>                                        | Couche la plus interne de l'œil                                                                                                                  | Contient les photorécepteurs (cônes et bâtonnets)                                                                                                                                        |
| <b>Sclérotique</b>                                   | Couche externe résistante de l'œil                                                                                                               | Couche protectrice de tissu conjonctif ; forme le blanc de l'œil ; sa partie antérieure spécialisée est la cornée                                                                        |
| <b>Tache aveugle</b>                                 | Lieu de sortie hors de la rétine des fibres du nerf optique ; légèrement excentré ; dépourvue de photo-récepteurs ; aussi appelée disque optique | Lieu de passage des vaisseaux et du nerf optique                                                                                                                                         |
| <b>Tache jaune</b>                                   | Zone ovale entourant la fovéa                                                                                                                    | Très grande acuité du fait de l'abondance des cônes                                                                                                                                      |

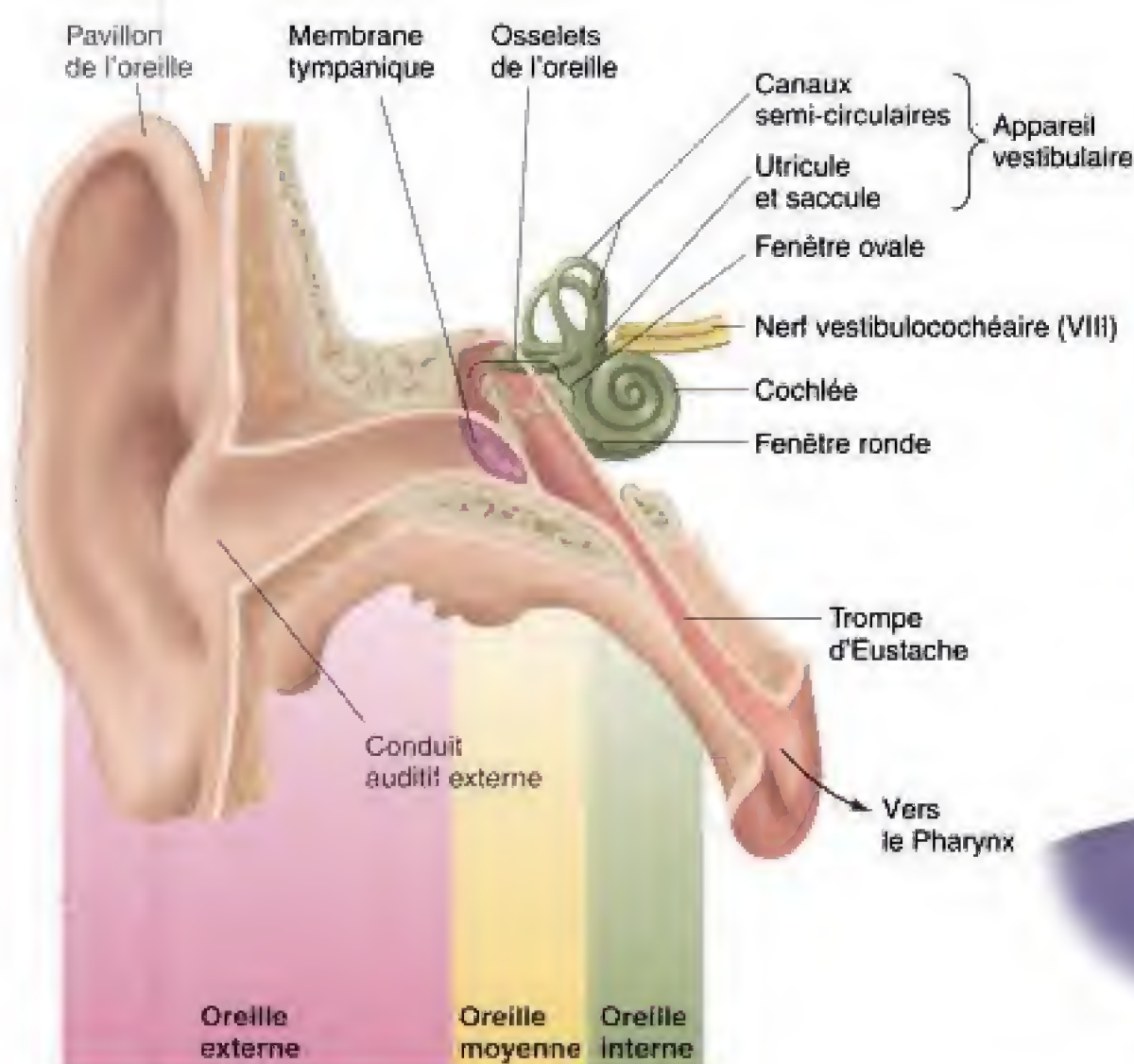


## HIÉRARCHIE DU TRAITEMENT DE L'INFORMATION VISUELLE DANS LE CORTEX

Dans le cortex, l'information visuelle est d'abord traitée dans l'aire primaire ; elle est ensuite transmise aux aires visuelles supérieures pour le traitement et l'interprétation ultérieurs. Chaque niveau de neurones du cortex visuel est capable d'intégrer de façon de plus en plus élaborée les informations en provenance de niveaux inférieurs. De cette façon l'image en pointillé provenant des photorécepteurs stimulés par une lumière plus ou moins vive est transformée par le cortex en information sur le relief, la position, le mouvement, le contour et la taille. En même temps, ce traitement de l'information aboutit à la perception des couleurs. On ne sait pas où et quand l'image définitive est assemblée. C'est seulement après l'intégration par les aires visuelles supérieures que les « bits » d'information sont rassemblés en image de la scène perçue — ceci est analogue aux couleurs disposées sur la palette qui ne donnent naissance à un tableau que lorsqu'elles ont été appliquées sur la toile par un peintre.

### ● FIGURE 6-25

Anatomie de l'oreille



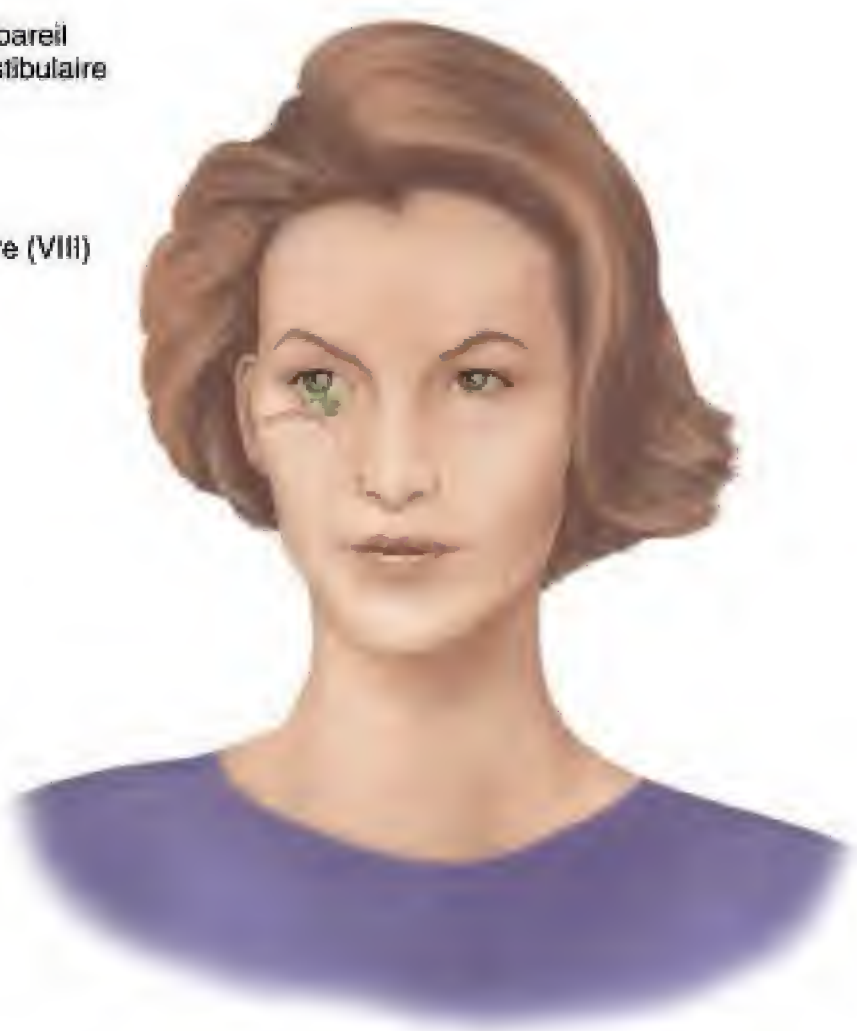
## ■ Les informations visuelles gagnent d'autres aires corticales non associées directement à la perception visuelle

Les informations visuelles gagnent des régions du cerveau qui ne participent pas à la vision. Les fibres des voies optiques ne se projettent pas toutes sur le cortex visuel. Certaines vont à d'autres régions du cerveau dont dépendent d'autres activités que la vision elle-même. Des messages venant des cônes et des bâtonnets contribuent : (1) à l'attention et à l'état de vigilance ; (2) au contrôle du diamètre de la pupille ; (3) au contrôle des mouvements des yeux. Chaque œil est équipé de six muscles oculomoteurs qui déplacent les yeux de sorte qu'ils localisent, voient et suivent les objets le mieux possible.

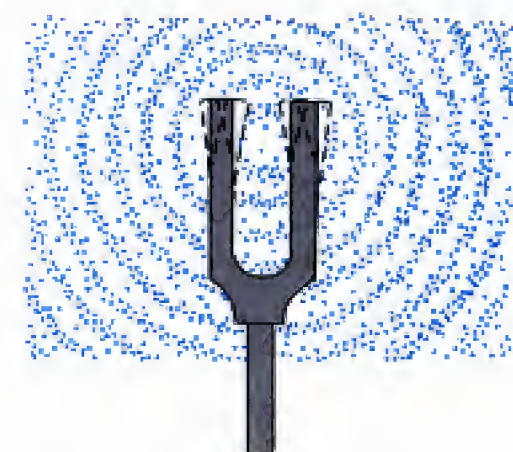
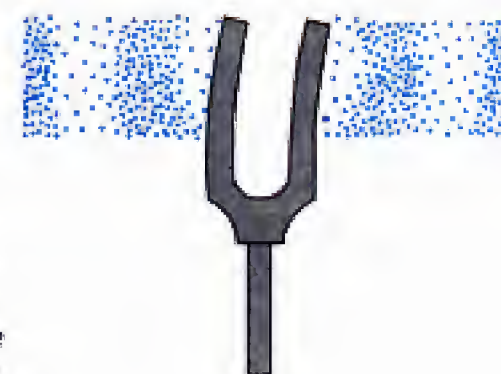
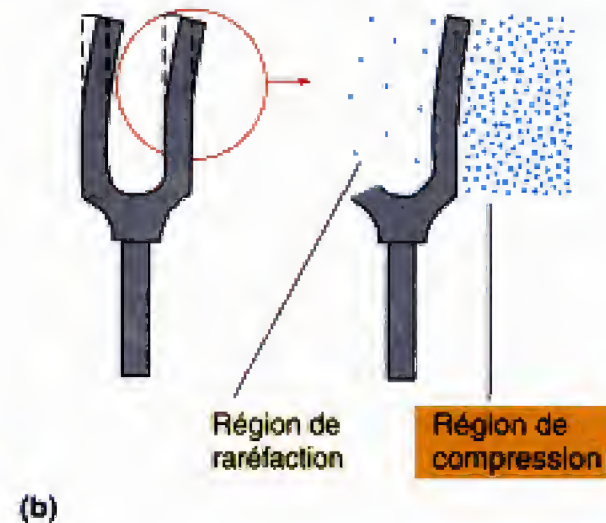
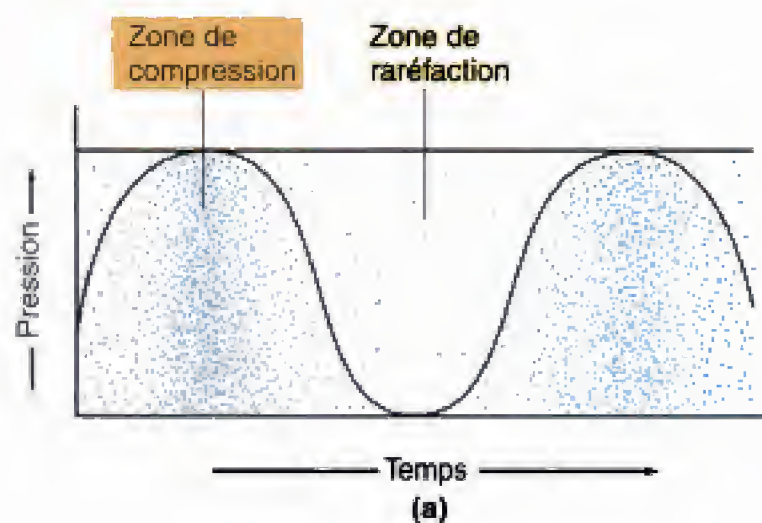
Les mouvements oculaires sont parmi les plus rapides et les mieux contrôlés. Il est temps de quitter la vision et d'aborder l'étude de l'audition.

## OREILLE : AUDITION ET ÉQUILIBRE

Chaque oreille comporte trois parties : oreille externe, oreille moyenne et oreille interne (● figure 6-25). L'oreille externe et l'oreille moyenne transmettent des ondes sonores à l'oreille interne et augmentent l'énergie du son. L'oreille interne, remplie de liquide, contient deux systèmes sensoriels différents : la cochlée dont les récepteurs convertissent les ondes sonores en signaux électriques qui rendent possible l'audition et l'appareil vestibulaire nécessaire à l'équilibre.







● FIGURE 6-26

**Formation des ondes sonores.** a) Les ondes sonores sont faites de l'alternance de zones de compression et de raréfaction des molécules d'air. b) Un diapason qui vibre entraîne la formation d'ondes sonores en raison de la compression des molécules d'air au-devant du bras qui s'éloigne de l'axe et de leur raréfaction en arrière de lui. c) En raison de cette perturbation, les molécules d'air entrent en collision avec d'autres molécules situées plus loin ce qui crée de nouvelles zones de perturbation plus éloignées de la source sonore. Les ondes sonores se propagent ainsi à distance de celle-ci alors même que chacune des molécules d'air ne parcourt qu'un très court trajet. Le son meurt quand la dernière perturbation est réduite au point de ne plus pouvoir perturber la région située devant elle.

## ■ Les ondes sonores sont faites de l'alternance de régions de compression et de raréfaction des molécules d'air

L'audition est la perception de l'énergie du son. L'audition comporte deux composantes : l'identification des sons (qu'est-ce ?) et sa localisation (d'où vient-il ?). Nous envisageons d'abord les caractéristiques des ondes sonores puis le processus de traitement des sons dans l'oreille et le cerveau aboutissant à la perception auditive.

Les ondes sonores correspondent à la progression de vibrations de l'air dues à l'alternance de zones de haute pression où les molécules d'air sont comprimées et de basse pression où elles sont raréfiées (● figure 6-26a). Tout appareil capable de produire une telle perturbation des molécules d'air est une source sonore. Un exemple simple est le diapason. Quand on frappe sur un diapason, ses branches vibrent. Quand une branche se déplace dans une direction (● figure 6-26b), la pression augmente au devant d'elle, l'air est comprimé, les molécules d'air se rapprochent les unes des autres et la pression augmente. Inversement, en arrière de la branche, les molécules d'air se raréfient et la pression diminue. Quand la branche se déplace dans l'autre direction, une onde opposée de raréfaction et de compression s'établit. Alors même que le déplacement de chacune des molécules d'air est minime, les ondes de compression et de raréfaction se propagent sur de longues distances. La perturbation des molécules en un endroit est communiquée aux molécules des régions voisines et ainsi de suite (● figure 6-26c). L'énergie du son se dissipe progressivement au fur et à mesure que l'onde sonore s'éloigne de la source qui lui a donné naissance. L'intensité du son diminue

jusqu'à ce qu'il meure quand l'énergie résiduelle ne suffit plus à ébranler de nouvelles molécules d'air.

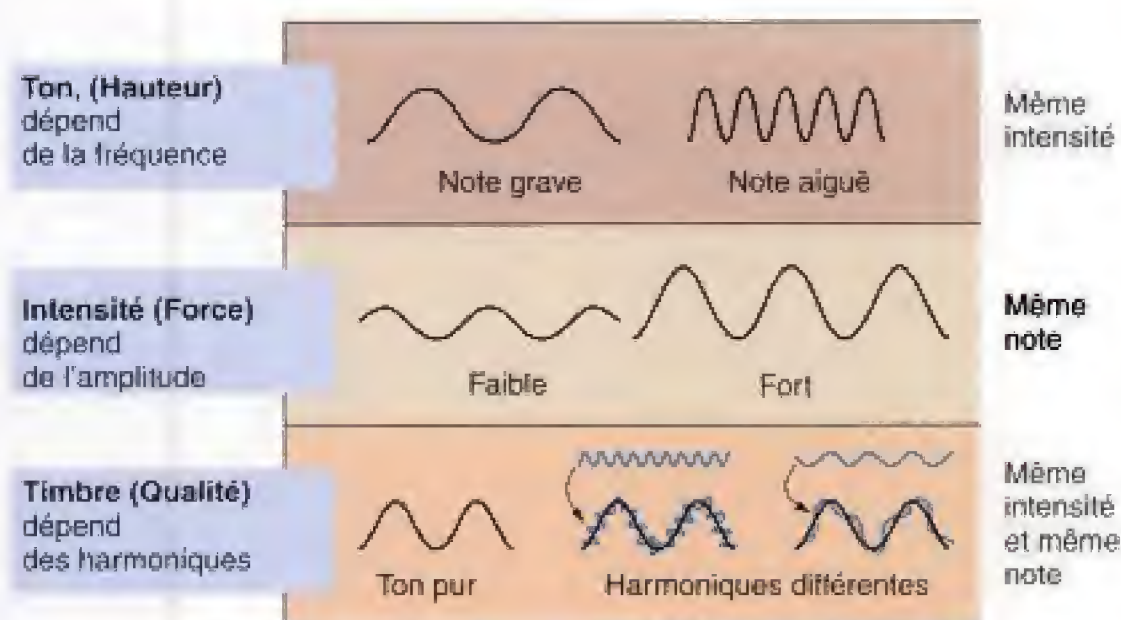
Les ondes sonores peuvent aussi se déplacer dans d'autres milieux que l'air mais avec une efficacité moindre. Il faut en effet de plus fortes pressions pour ébranler du liquide que du gaz à cause de la plus grande inertie (ou résistance opposée à une perturbation) des liquides.

Le son est caractérisé par son ton (hauteur), son intensité (force) et son timbre (qualité) (● figure 6-27).

- Le ton ou hauteur d'un son (par exemple un do ou un mi) est déterminé par la fréquence des vibrations. Plus la fréquence est grande, plus le son est haut. L'oreille humaine est sensible à des fréquences sonores allant de 20 à 20 000 Hz (Hertz ou cycles par seconde) et la sensibilité est maximale pour des fréquences moyennes de 1 000 à 4 000 Hz.

- L'intensité ou force dépend de l'amplitude des ondes sonores, c'est-à-dire de la différence de pression entre les zones de compression à haute pression et de raréfaction à basse pression. Plus l'amplitude d'un son audible est grande, plus fort est le son. L'oreille humaine est sensible à des sons d'amplitude très différente, du murmure au bruit pénible du décollage d'un avion à réaction. L'unité d'intensité est le décibel (dB). C'est une échelle logarithmique de l'intensité relative à la plus faible intensité perceptible ou seuil de l'audition. Comme il s'agit de logarithme décimal, chaque augmentation de 10 dB correspond à un son dix fois plus intense. Quelques exemples de sons courants illustrent ces intensités relatives (▲ tableau 6-4). On peut remarquer que le bruissement de feuilles correspondant à 10 dB est un son 10 fois plus intense que le seuil de l'audition et que le bruit de 150 dB d'un avion à réaction qui décolle est un million de milliards de fois plus intense que le plus faible son audible.





● FIGURE 6-27

Propriétés des ondes sonores

Les sons d'intensité supérieure à 100 dB peuvent endommager définitivement l'appareil sensoriel de la cochlée.

Le **timbre** ou **qualité** du son dépend des *harmoniques* qui sont les fréquences superposées à la fréquence fondamentale responsable de la hauteur. Un diapason émet un son pur mais la plupart des sons ne sont pas purs. Par exemple, la richesse en harmoniques détermine la qualité du son de diffé-

rents instruments sur lesquels la même note est jouée (le do d'un piano, n'a pas le même timbre que celui d'une trompette). Les harmoniques sont aussi responsables du timbre de la voix. Ce sont elles qui permettent de reconnaître la source d'un son puisque chacun a sa propre richesse en harmoniques. Grâce au timbre, on peut reconnaître un interlocuteur au téléphone.

### L'oreille externe joue un rôle dans la localisation d'un son

Les récepteurs spécialisés de l'audition sont situés dans les cavités remplies de liquide de l'oreille interne. Les sons véhiculés dans l'air doivent être conduits jusqu'à l'oreille interne pour lui être transmis, la perte d'énergie inhérente au passage des ondes sonores de l'air au milieu liquide devant être compensée chemin faisant. C'est le rôle de l'oreille externe et de l'oreille moyenne.

L'oreille externe (● figure 6-25) comprend le *pavillon*, le *conduit auditif externe* et la *membrane tympanique* (le *tympan*). Le pavillon, une lame de cartilage couverte de peau, recueille les ondes sonores et les conduit dans le conduit auditif externe. De nombreuses espèces, comme le chien, sont capables de dresser les oreilles vers l'origine du son pour capter plus d'ondes sonores mais l'oreille humaine est peu mobile. À cause de sa forme, le pavillon fait écran aux sons venant de derrière ce qui aide à savoir si un son vient de l'arrière ou de l'avant.

Le repérage de l'origine droite ou gauche d'un son repose sur deux moyens. Premièrement, le son atteint en premier l'oreille la plus proche de sa source, un peu avant qu'il n'atteigne l'oreille la plus éloignée. Deuxièmement, l'intensité du son atteignant l'oreille la plus éloignée est un peu plus faible car la tête fait obstacle à la propagation des ondes sonores. Le cortex exploite ces indications pour déterminer l'origine du son ce qui est difficile avec une seule oreille.

L'entrée du conduit auditif externe est protégée par des poils. La peau le tapissant contient des glandes sudoripares modifiées qui sécrètent le *cérumen*, un produit collant qui capture les petits corps étrangers. Ensemble, les cils et le cérumen s'opposent à la pénétration de ceux-ci dans la profondeur du conduit auditif externe où ils pourraient s'accumuler ou endommager le tympan.

### La membrane tympanique vibre à l'unisson des ondes sonores de l'oreille externe

La *membrane tympanique*, qui ferme l'entrée de l'oreille moyenne, vibre quand elle est atteinte par des ondes sonores. L'alternance des hautes et basses pressions de celles-ci fait bomber alternativement en-dedans et en-dehors le tympan à l'unisson des ondes sonores.

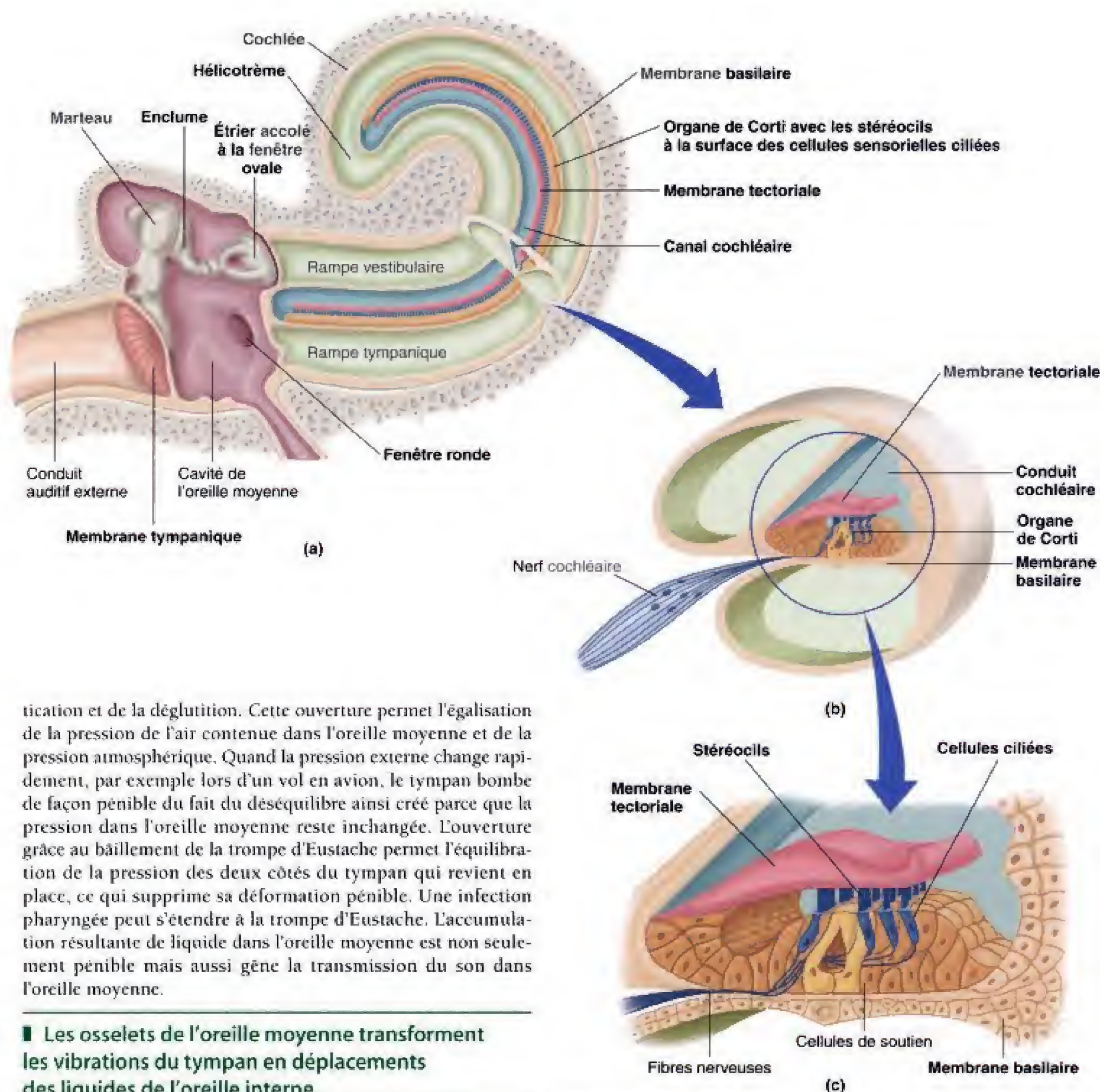
Au repos, la pression de l'air des deux côtés de la membrane tympanique doit être la même pour que celle-ci puisse se déplacer librement. La face externe du tympan est soumise à la pression atmosphérique qui règne dans l'oreille externe. Sa face interne, du côté de l'oreille interne, l'est également par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache qui relie l'oreille interne au pharynx (● figure 6-25). La trompe d'Eustache est normalement fermée mais elle s'ouvre au cours du bâillement, de la mas-

▲ TABLEAU 6-4

Intensité comparée de sons courants

| NATURE DU SON                       | INTENSITÉ EN DÉCIBELS (dB) | INTENSITÉ RELATIVE PAR RAPPORT AU PLUS FAIBLE SON AUDIBLE (seuil de l'audition) |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Bruissement des feuilles            | 10 dB                      | 10 fois plus intense                                                            |
| Tic-tac d'une montre                | 20 dB                      | 100 fois plus intense                                                           |
| Chuchotements dans une bibliothèque | 30 dB                      | 1 000 fois plus intense                                                         |
| Conversation normale                | 60 dB                      | 1 million de fois plus intense                                                  |
| Cri                                 | 90 dB                      | mille millions (1 milliard) de fois plus intense                                |
| Concert de rock                     | 120 dB                     | 1 million de millions de fois plus intense                                      |
| Décollage d'un avion à réaction     | 150 dB                     | 1 quadrillion de fois plus intense                                              |





tication et de la déglutition. Cette ouverture permet l'égalisation de la pression de l'air contenue dans l'oreille moyenne et de la pression atmosphérique. Quand la pression externe change rapidement, par exemple lors d'un vol en avion, le tympan bombe de façon pénible du fait du déséquilibre ainsi créé parce que la pression dans l'oreille moyenne reste inchangée. L'ouverture grâce au bâillement de la trompe d'Eustache permet l'équilibration de la pression des deux côtés du tympan qui revient en place, ce qui supprime sa déformation pénible. Une infection pharyngée peut s'étendre à la trompe d'Eustache. L'accumulation résultante de liquide dans l'oreille moyenne est non seulement pénible mais aussi gêne la transmission du son dans l'oreille moyenne.

### ■ Les osselets de l'oreille moyenne transforment les vibrations du tympan en déplacements des liquides de l'oreille interne.

L'oreille moyenne transfère les mouvements vibratoires du tympan aux liquides de l'oreille interne. Ce transfert est aidé par la chaîne formée par trois osselets mobiles (le marteau, l'enclume et l'étrier) et disposée en travers de la cavité de l'oreille moyenne (● figure 6-28a). Le premier osselet, le marteau, est solidaire du tympan et le dernier, l'étrier, est fixé à la fenêtre ovale à l'entrée de la cochlée. Quand le tympan vibre sous l'action d'ondes sonores, la chaîne des osselets est mise en mouvement à la même fréquence et transmet le mouvement à la fenêtre ovale. La pression exercée sur celle-ci produit des ondes dans les liquides contenus dans l'oreille interne aux mêmes fréquences que celles des ondes sonores initiales. Mais, comme cela a été signalé pré-

### ● FIGURE 6-28

Oreille moyenne et cochlée. a) Anatomie macroscopique de l'oreille interne et de la cochlée « déroulée » ; b) Coupe transversale de la cochlée ; c) Détail de l'organe de Corti.

cédemment, il faut plus de pression pour déplacer du liquide que du gaz. Deux mécanismes relevant de la chaîne des osselets amplifient la pression exercée par les ondes sonores sur le tympan. Premièrement, la surface du tympan est beaucoup plus grande que celle de la fenêtre ovale. La pression étant égale par définition à la force divisée par la surface sur laquelle elle est



appliquée, la pression augmente quand la force exercée sur le tympan est transmise à la fenêtre ovale. Deuxièmement, par un effet de levier la chaîne des osselets contribue à augmenter la force exercée sur la membrane ovale. Par ces deux mécanismes cette force est environ vingt fois plus grande que ce qu'elle serait si le son atteignait directement la fenêtre ovale ; elle est ainsi suffisante pour ébranler les liquides de l'oreille interne.

## ■ La cochlée contient l'organe de Corti qui est l'organe sensoriel de l'audition

Dans l'oreille interne, la cochlée forme un système tubulaire en colimaçon de la taille d'un petit pois, enchâssé profondément dans l'os temporal (● figure 6-25). On se représente plus facilement la structure de la cochlée en la « déroulant » comme dans ● la figure 6-28a. La cochlée est divisée sur presque toute sa longueur en trois compartiments remplis de liquide. Le canal cochléaire fermé à son extrémité est le compartiment central et s'étend presque jusqu'à l'extrémité de la cochlée. Le compartiment supérieur, la rampe vestibulaire, est séparée de l'oreille moyenne par la fenêtre ovale à laquelle est fixé l'étrier. Le compartiment inférieur, la rampe tympanique, est lui aussi séparé de l'oreille moyenne par une fine membrane, la fenêtre ronde. À l'extrémité du canal cochléaire, appelée **hélicotreme**, les compartiments supérieur et inférieur sont en continuité ainsi que le liquide qu'ils contiennent. La **membrane basilaire** forme le plancher du canal cochléaire qu'elle sépare du compartiment inférieur. Cette membrane joue un rôle très important ; c'est en effet le support de l'organe de Corti qui est l'appareil sensoriel de l'audition.

## ■ Les cellules sensorielles ciliées de l'organe de Corti transforment les mouvements du liquide en signaux nerveux

L'organe de Corti, qui repose sur toute la longueur de la membrane basilaire, contient les **cellules ciliées** qui sont les récepteurs du son (● figure 6-28c). Ces cellules émettent des signaux quand leurs cils sont déformés par les déplacements du liquide de l'oreille interne. L'extrémité des cils est enchâssée dans la membrane tectoriale, une sorte d'auvent qui surplombe l'organe de Corti sur toute sa longueur (● figure 6-28b et c).

Le mouvement de piston de l'étrier contre la fenêtre ovale déclenche des ondes de pression dans le compartiment supérieur de la cochlée. Comme le liquide est incompressible, la pression causée par le déplacement vers l'intérieur de la fenêtre ovale se dissipe de deux façons : (1) par le déplacement de la fenêtre ronde et (2) par le déplacement de la membrane basilaire (● figure 6-29a). Dans le premier cas, l'onde de pression pousse le liquide dans le compartiment supérieur, puis autour de l'hélicotreme et dans le compartiment inférieur où il repousse la fenêtre ronde qui bombe dans l'oreille moyenne. Quand l'étrier revient en arrière et tire la fenêtre ovale vers l'oreille moyenne le sens de déplacement du liquide s'inverse ce qui attire vers l'intérieur la fenêtre ronde. Ce mécanisme n'intervient pas dans la réception du son mais contribue seulement à dissiper la pression.

Les ondes de pression à l'origine de la réception du son prennent un « raccourci ». L'onde de pression du compartiment supérieur est transmise au canal cochléaire puis, à travers la membrane basilaire, au compartiment inférieur où elle contribue

à faire bomber la fenêtre ronde alternativement vers l'intérieur ou l'extérieur. La particularité essentielle de ce mécanisme par rapport au précédent est que, en traversant la membrane basilaire, la pression la déplace (la fait vibrer) de haut en bas de façon synchrone à l'onde de pression. Comme l'organe de Corti est solidaire de la membrane basilaire, les cellules ciliées montent et descendent avec les oscillations de celle-ci. Les cils des cellules réceptrices étant enchâssés dans la membrane tectoriale qui est rigide et fixe, se courbent et se redressent quand la membrane basilaire se déplace par rapport à la membrane tectoriale (● figure 6-30). Ces déformations mécaniques des cils ouvrent et ferment alternativement des canaux à porte des cellules ciliées dépendant de contraintes mécaniques (cf. p. 72) dépolarisant et repolarisant celles-ci (potentiel récepteur) à la même fréquence que le stimulus sonore originel (● figure 6-31). Le potentiel récepteur des cellules ciliées est converti en potentiel d'action des fibres nerveuses afférentes qui forment le **nerf cochléaire** (auditif), lequel les conduit au cortex auditif du lobe temporal du cerveau. La voie nerveuse entre l'organe de Corti et le cortex auditif du lobe temporal (cf. p. 118) comporte plusieurs synapses dont les plus notables sont dans le tronc cérébral et le thalamus. Le tronc cérébral tire parti des entrées sonores pour la vigilance et le réveil. Le thalamus trie les informations et les transmet aux niveaux supérieurs.

À la différence des voies visuelles, les fibres de la voie auditive se croisent dans le tronc cérébral de sorte que les signaux auditifs de chaque oreille sont transmis aux deux lobes temporaux. C'est pour cela que l'interruption de la voie auditive d'un côté en aval du tronc cérébral n'affecte l'audition ni d'une oreille ni de l'autre.

Il semble que le cortex auditif primaire perçoive des sons individuels et que, à un niveau supérieur, le cortex auditif qui l'entoure les intègre en un ensemble cohérent pourvu de sens. Il faut réaliser la complexité de la tâche accomplie par le système auditif. Au concert, l'organe de Corti répond au mélange des sons simultanés des différents instruments, aux applaudissements, aux chuchotements et au bruit de fond de la salle. Nous sommes capables de distinguer ces multiples composantes des ondes sonores qui atteignent nos oreilles et de prêter attention à celles qui nous intéressent.

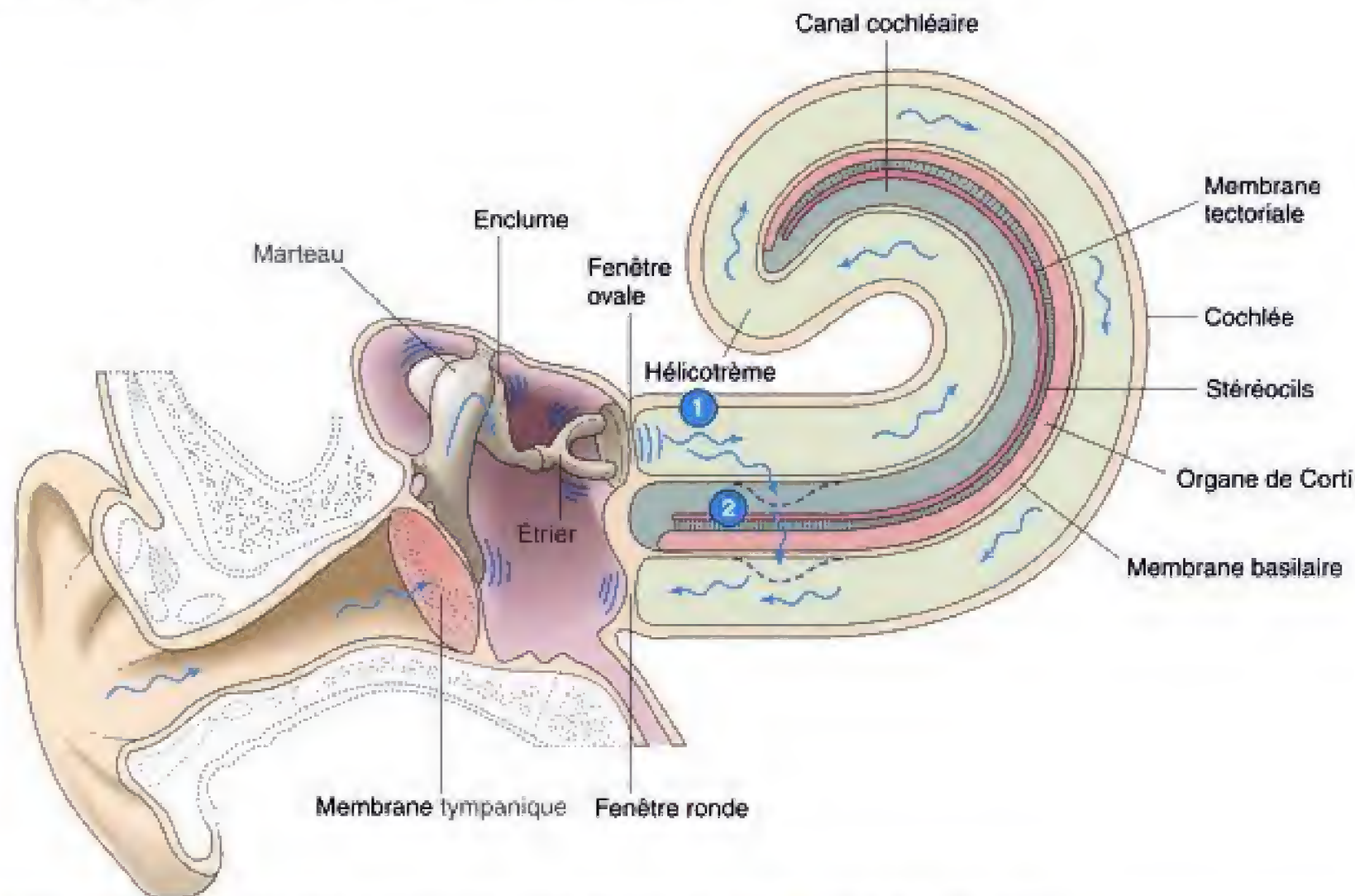
## ■ La discrimination des tons dépend de la région de la membrane basilaire qui vibre

La **discrimination des tons**, (c'est-à-dire la capacité de distinguer les différentes fréquences des ondes sonores) dépend de la forme et des propriétés mécaniques de la membrane basilaire qui est étroite et rigide près de la fenêtre ovale, large et flexible près de l'hélicotreme (● figure 6-29b). En chaque point la membrane basilaire oscille à une fréquence propre, c'est-à-dire que, en chaque point, l'amplitude maximale des oscillations correspond à une fréquence particulière. L'extrémité étroite la plus proche de la fenêtre ovale oscille de façon préférentielle aux hautes fréquences tandis que l'extrémité large, proche de l'hélicotreme, le fait pour des sons de basse fréquence (● figure 6-29c). Les zones de vibration correspondant aux tons intermédiaires sont échelonnées le long de la membrane des hautes vers les basses fréquences. À une certaine fréquence d'oscillation de l'étrier, correspond une onde de même fréquence dans la cochlée ; cette onde gagne la région de la membrane basilaire qui a la même



# ● FIGURE 6-29

Transmission des ondes sources. a) le mouvement du liquide dans la cochlée déclenché par la vibration de la fenêtre ovale suit deux voies, l'une par laquelle l'énergie du son est dissipée, l'autre entraînant le potentiel récepteur. b) Chaque région de la membrane basilaire vibre à une fréquence maximale différente. c) La partie étroite, rigide de la membrane basilaire, proche de la fenêtre ovale, résonne à une fréquence rapide correspondant aux tons aigus, la partie large, flexible, près de l'hélicotreme, résonne à une fréquence lente correspondant aux tons graves.

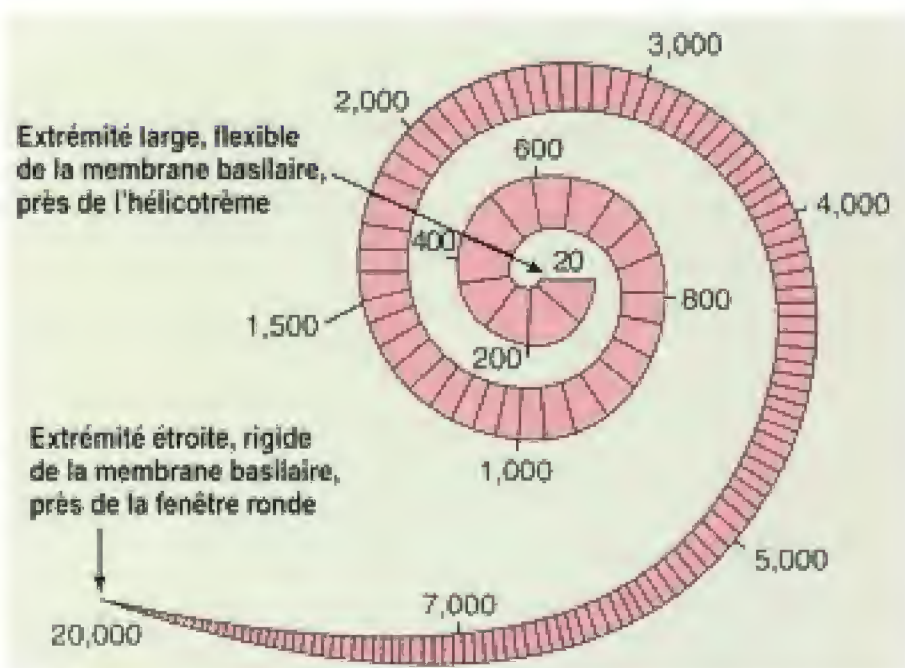


Le déplacement du liquide dans cochlée causé par la vibration de la fenêtre ovale suit deux voies :

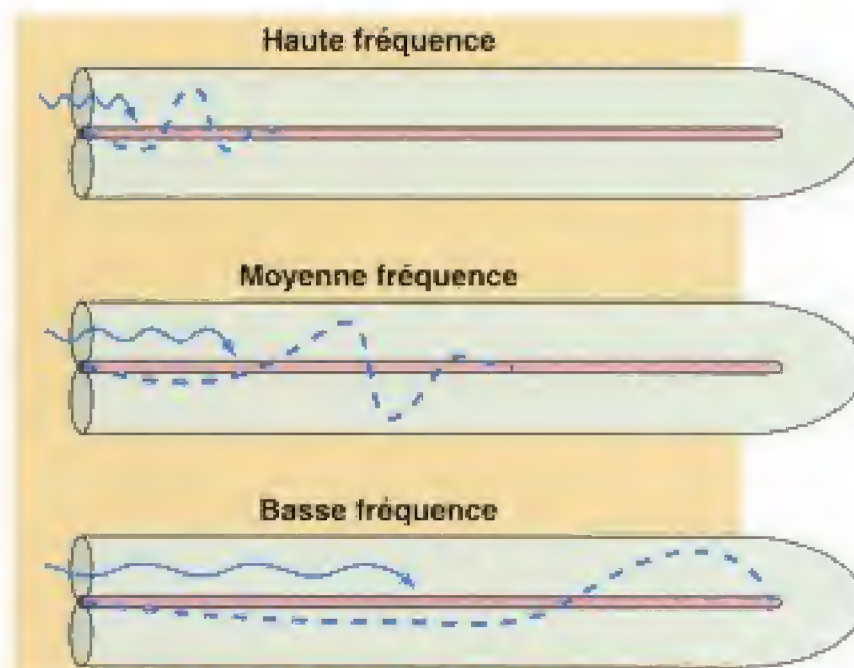
**Voie 1** : le long du compartiment supérieur, autour de l'hélicotreme puis le long du compartiment inférieur ce qui cause la vibration de la fenêtre ronde. Il y a seulement dissipation de l'énergie du son dans cette voie.

**Voie 2** : un "raccourci" allant du compartiment supérieur au compartiment inférieur à travers la membrane basilaire. Cette voie active les récepteurs en raison de la courbure des stéréocils des cellules ciliées due au déplacement de l'organe de Corti causé par les vibrations de la membrane basilaire sur laquelle il repose par rapport à la membrane tectoriale sus-jacente.

(a)



(b)

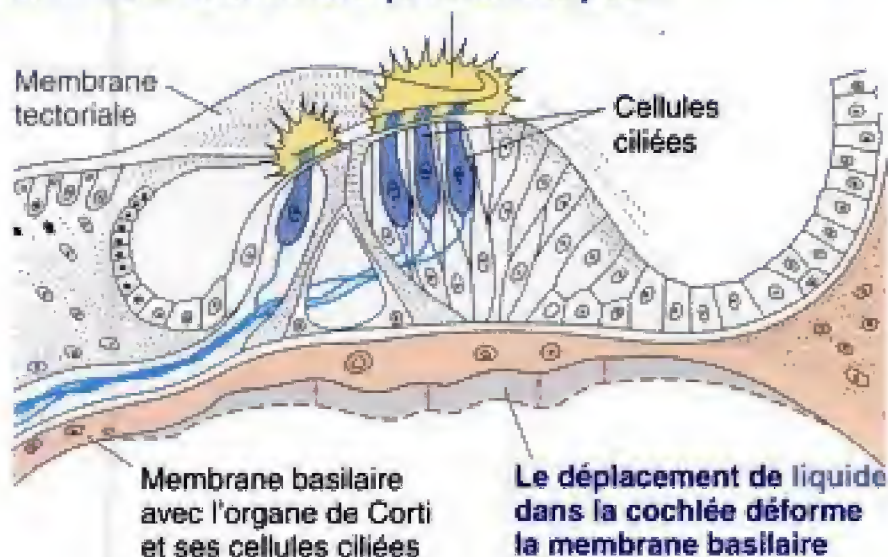


(c)

Les nombres indiquent la fréquence en cycles par seconde auxquelles les différentes régions de la membrane basilaire vibrent de manière maximale.



Les cils des cellules ciliées solidaires de la membrane basilaire sont enchâssés dans la membrane tectoriale sus-jacente. Ces cils sont courbés quand la membrane basilaire se déplace par rapport à la membrane tectoriale fixe. Cette courbure déclenche le potentiel récepteur.



● FIGURE 6-30

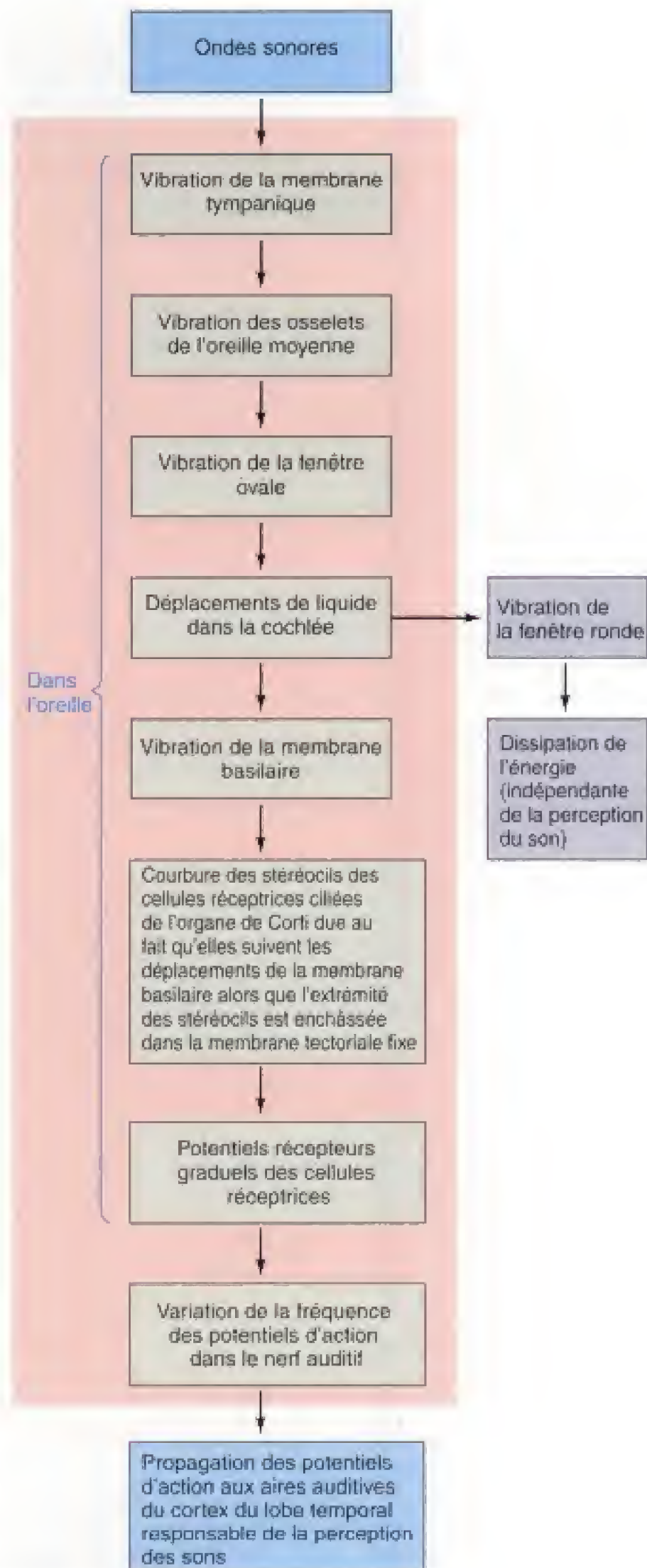
Courbure des stéréocils par suite de la déformation de la membrane basilaire.

fréquence propre. L'énergie de l'onde de pression est dissipée par cette forte vibration de sorte que l'onde meurt à l'endroit de la membrane où l'oscillation est maximale. Ce sont les cellules ciliées de l'organe de Corti situées à cet endroit qui subissent le plus de déformations et qui sont donc les plus activées. L'information correspondante est transmise au SNC qui l'interprète comme un son de cette fréquence particulière. Par l'emploi de techniques modernes on a montré que la membrane basilaire est si finement accordée que la réponse maximale à un certain ton n'occupe guère plus que la largeur d'une cellule ciliée.

Les harmoniques de fréquence différente font vibrer en même temps de nombreux endroits de la membrane mais moins fort que la fréquence fondamentale ; c'est ce qui permet l'identification du timbre par le SNC.

### ■ La discrimination de l'intensité dépend de l'amplitude des vibrations

La discrimination de l'intensité dépend de l'amplitude des vibrations. Pour deux sons de même hauteur (ton), la membrane tympanique vibre plus fortement (bombe plus ou moins dans les deux sens) mais à la même fréquence si le son est fort que s'il est faible. La plus grande amplitude du déplacement de la membrane tympanique entraîne la plus grande amplitude des vibra-

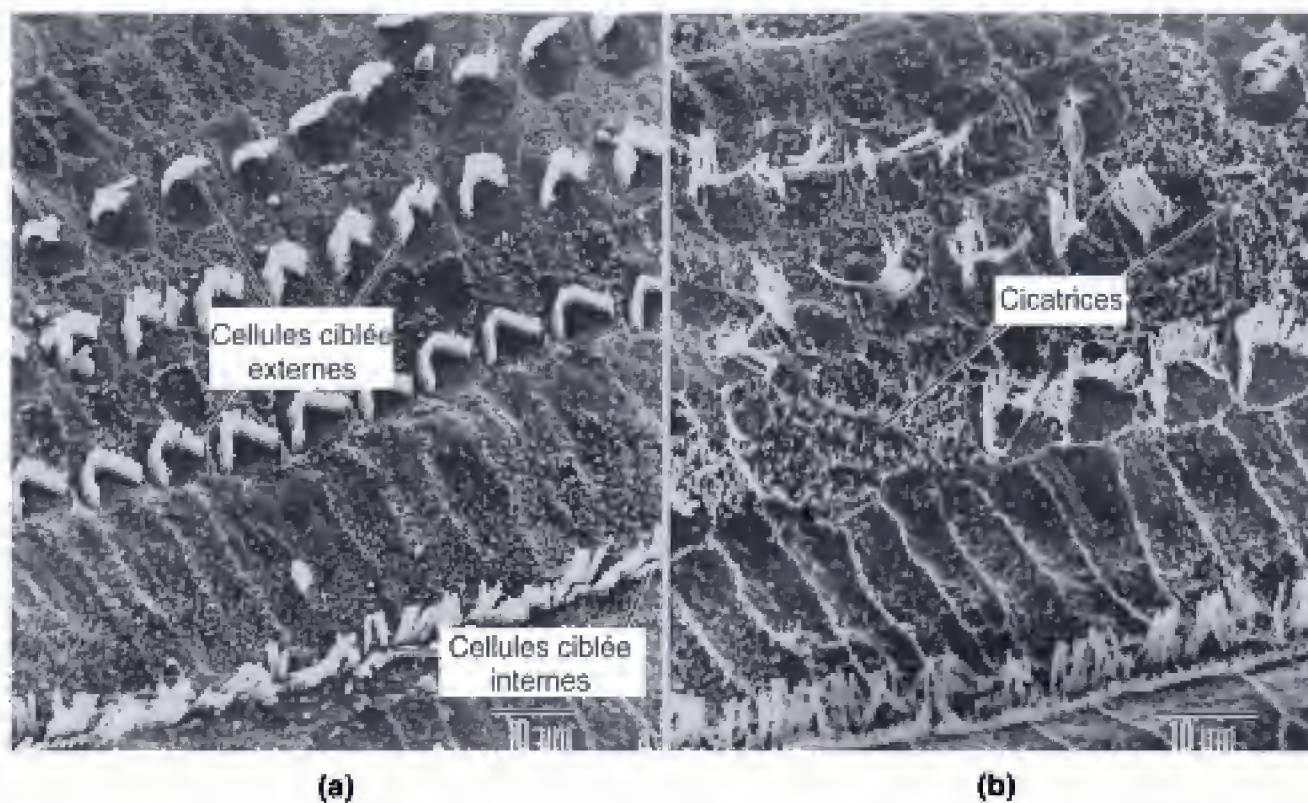


● FIGURE 6-31

Transduction du son

tions de la membrane basilaire à l'endroit de celle-ci correspondant à la fréquence en cause. Le SNC interprète une grande amplitude comme un son intense.





R. S. Preston and J. E. Hawkins, University of Michigan

● FIGURE 6-32

**Lésions et perte des cellules ciliées dues à un bruit intense.** Vue au microscope électronique à balayage de zones de l'organe de Corti portant 3 rangées de cellules ciliées externes et 1 rangée de cellules ciliées internes. a) De l'oreille interne d'un cobaye normal. b) De l'oreille interne d'un cobaye ayant été exposé 24 heures à un bruit de 120 dB, comparable à celui d'un concert de rock.

Le système auditif est si sensible qu'il est capable de détecter des sons tellement faibles que la déflexion de la membrane basilaire est inférieure à la taille d'un atome d'hydrogène, le plus petit des atomes. Il n'y a pas lieu de s'étonner si des sons très intenses, comme ceux d'un concert de rock, fassent vibrer tellement fort la membrane basilaire que des cellules ciliées irremplaçables se détachent ou se déforment définitivement ce qui cause la perte partielle de l'audition (● figure 6-32).

### ■ La surdité est due à un défaut de conduction ou du traitement nerveux des ondes sonores



La perte de l'audition, ou surdité, peut être temporaire ou définitive, partielle ou complète. Il y a deux catégories de surdité, la **surdité de transmission** et la **surdité de perception**, selon la partie défaillante de l'appareil auditif. Il y a **surdité de transmission** quand les ondes sonores ne sont pas transmises correctement dans l'oreille externe et l'oreille moyenne de sorte que les liquides de l'oreille interne ne sont pas mis en mouvement. Ceci peut être dû à l'obstruction du conduit auditif externe par du cérumen, à la rupture du tympan, à l'accumulation de liquide par suite d'infection de l'oreille moyenne, à la soudure des osselets réduisant leur mobilité ou à une lésion de la fenêtre ovale. Il y a **surdité de perception** quand les ondes sonores transmises à l'oreille interne ne sont pas converties en signaux électriques interprétables par le cerveau. Il s'agit habituellement d'anomalie de l'organe de Corti, plus rarement d'anomalie des voies ou du cortex auditifs.

Une des causes les plus fréquentes de la perte partielle de l'audition est la **presbycusis** qui est un phénomène dégénératif lié au vieillissement et à « l'usure » des cellules de Corti. Au fil du temps les sons ordinaires de la vie quotidienne finissent

par endommager les cellules ciliées dont environ 40 % sont perdues en moyenne vers 60 ans. Les cellules qui traitent les sons de haute fréquence sont les plus vulnérables.

Les appareils auditifs sont utiles dans les surdités de transmission et peu bénéfiques dans les surdités de perception. Ces appareils augmentent l'intensité des ondes sonores mais peuvent en modifier le spectre et être adaptés de façon à renforcer les fréquences hautes ou basses perdues par le sujet. Mais il est nécessaire que l'ensemble constitué par les cellules sensorielles et les voies nerveuses soit fonctionnel.

Au cours de la dernière décennie les **implants cochléaires** ont été développés. Il s'agit de dispositifs électroniques qui sont implantés chirurgicalement et transforment les signaux sonores en signaux électriques qui stimulent directement le nerf cochléaire se substituant ainsi à l'appareil cochléaire déficient. Ces implants ne redonnent pas une audition normale mais ils permettent aux opérés d'identifier des sons. Les résultats s'échelonnent entre la possibilité d'entendre la

sonnerie du téléphone et celle de converser par téléphone, c'est-à-dire sans l'aide des signaux visuels que sont les mouvements des lèvres.

### ■ L'appareil vestibulaire est important pour l'équilibre grâce à la détection de la position et des mouvements de la tête

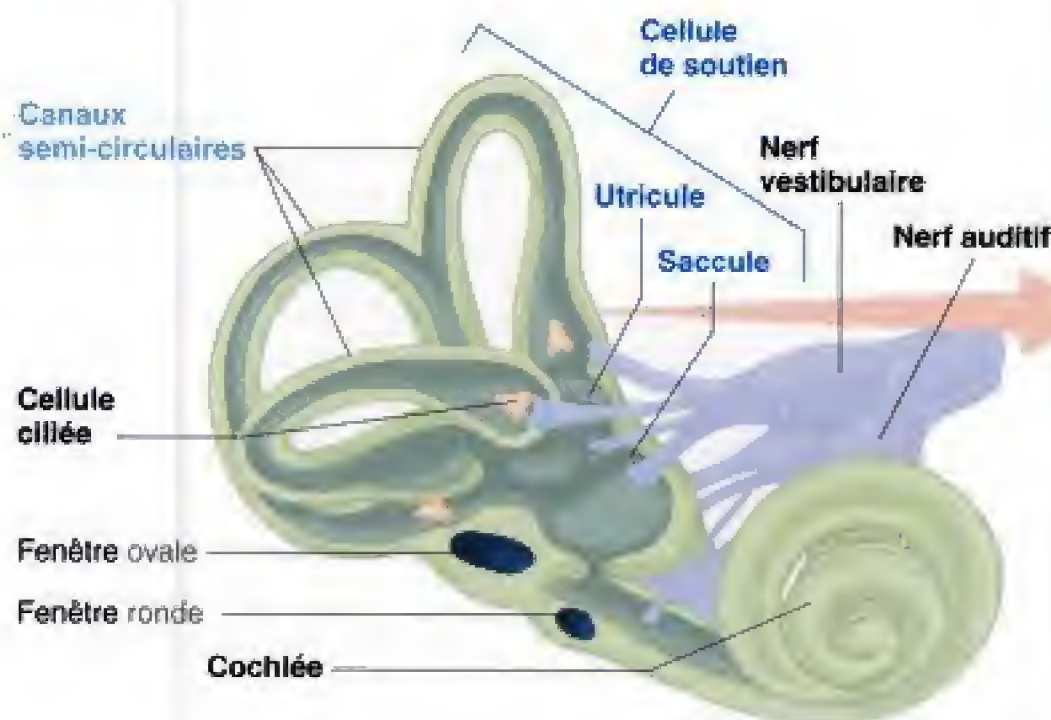
Outre la cochlée dont on vient d'analyser le rôle dans l'audition, l'oreille interne contient une autre structure spécialisée, l'**appareil vestibulaire** qui fournit des informations essentielles pour l'équilibre ainsi que pour la coordination des mouvements de la tête et des yeux avec les mouvements posturaux. L'appareil vestibulaire contient deux ensembles de structures contenus dans des cavités de l'os temporal situées près de la cochlée : les **canaux semi-circulaires** d'une part, l'**utricule** et le **sacculé** avec leurs **otoolithes** d'autre part (● figure 6-33a).

L'appareil vestibulaire détecte les changements de position et les mouvements de la tête. Comme dans le cas de la cochlée, tous les constituants de l'appareil vestibulaire sont pleins de liquide et chacun d'entre eux contient des cellules ciliées qui répondent à la déformation mécanique causée par les mouvements du liquide. Cependant, la plupart des informations issues de l'appareil vestibulaire ne sont pas conscientes à la différence de celles qui viennent de la cochlée.

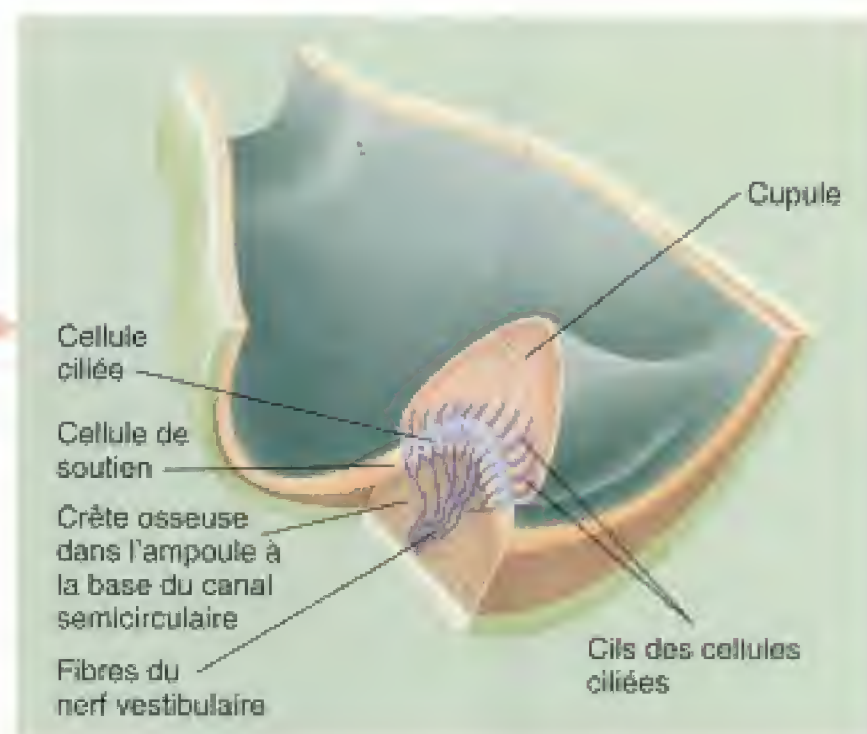
#### RÔLE DES CANAUX CIRCULAIRES

Les **canaux semi-circulaires** détectent l'accélération ou la décélération angulaire ou rotative de la tête par exemple lorsque l'on commence ou cesse de tourner sur soi-même, que l'on effectue un saut périlleux ou que l'on tourne la tête. Il y a dans chaque oreille trois canaux semi-circulaires disposés perpendiculaire-





(a)



(b)



(c)

### ● FIGURE 6-33

**Appareil vestibulaire** a) Anatomie macroscopique de l'appareil vestibulaire ; b) Arrangement des cellules réceptrices dans un canal semi-circulaire (crête ampullaire) ; c) Vue au microscope électronique à balayage des cils de l'appareil vestibulaire.

Tiré de STARR C. and TAGGART R., *Biology : The Unity of Life*, 8<sup>e</sup> édition, fig. 36-10b, p. 595. Wadsworth Publishing Company

ment les uns aux autres dans les trois plans de l'espace. Les cellules réceptrices ciliées sont contenues sur une crête située dans les ampoules de chacun des canaux semi-circulaires (● figures 6-33a et b). Les cils sont enchâssés dans une sorte de capuchon fait de fibres gélatineuses, la cupule qui fait saillie dans le liquide contenu dans l'ampoule. La cupule suit les mouvements du liquide, un peu comme des algues suivent le sens de la marée.

Toute accélération ou décélération due à une rotation quelconque de la tête cause le déplacement de liquide dans l'un au moins des canaux semi-circulaire en raison de leur orientation dans les trois plans de l'espace. Quand débute la rotation, le canal osseux et la crête portant les cils enchâssés dans la cupule bougent avec la tête. Cependant, le liquide contenu dans le canal, qui n'est pas fixé à l'os, ne se déplace pas aussitôt dans le sens de la

rotation à cause de son inertie (à cause de l'inertie, un objet stationnaire le reste et un objet en mouvement continue de se déplacer à moins qu'une force extérieure ne s'y oppose). Quand le liquide situé dans le même plan que la rotation de la tête ne suit pas celle-ci il est en quelque sorte repoussé dans la direction opposée au mouvement (de même que le corps penche vers la droite quand la voiture tourne brusquement à gauche) (● figure 6-34). Ce déplacement relatif du liquide entraîne la

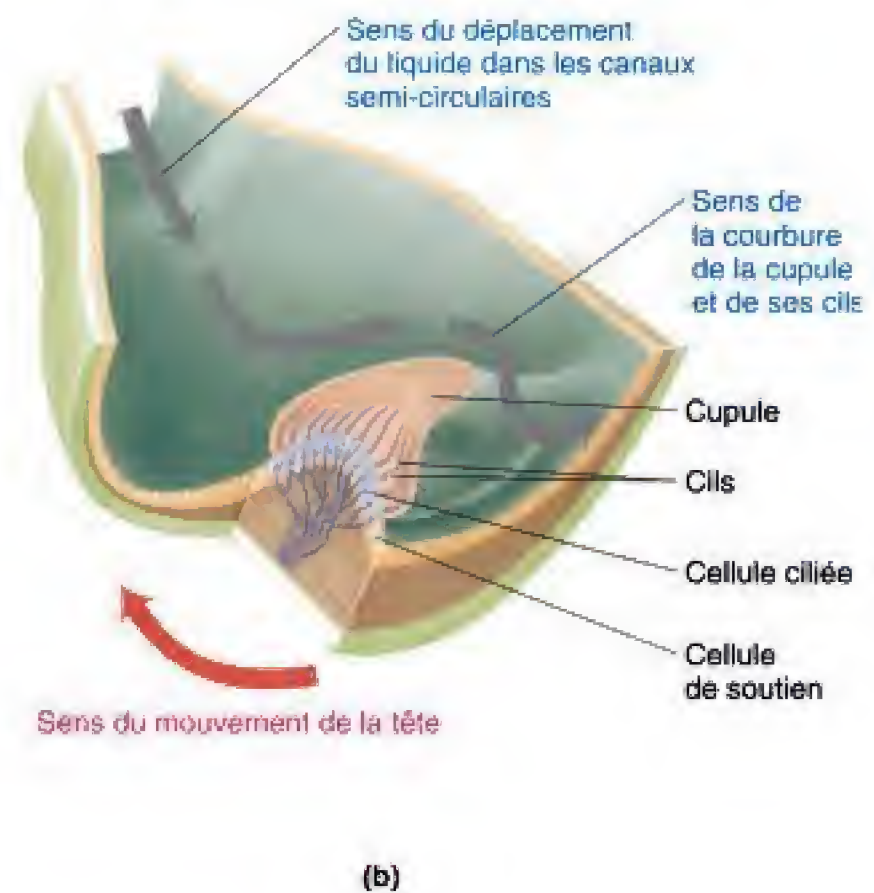
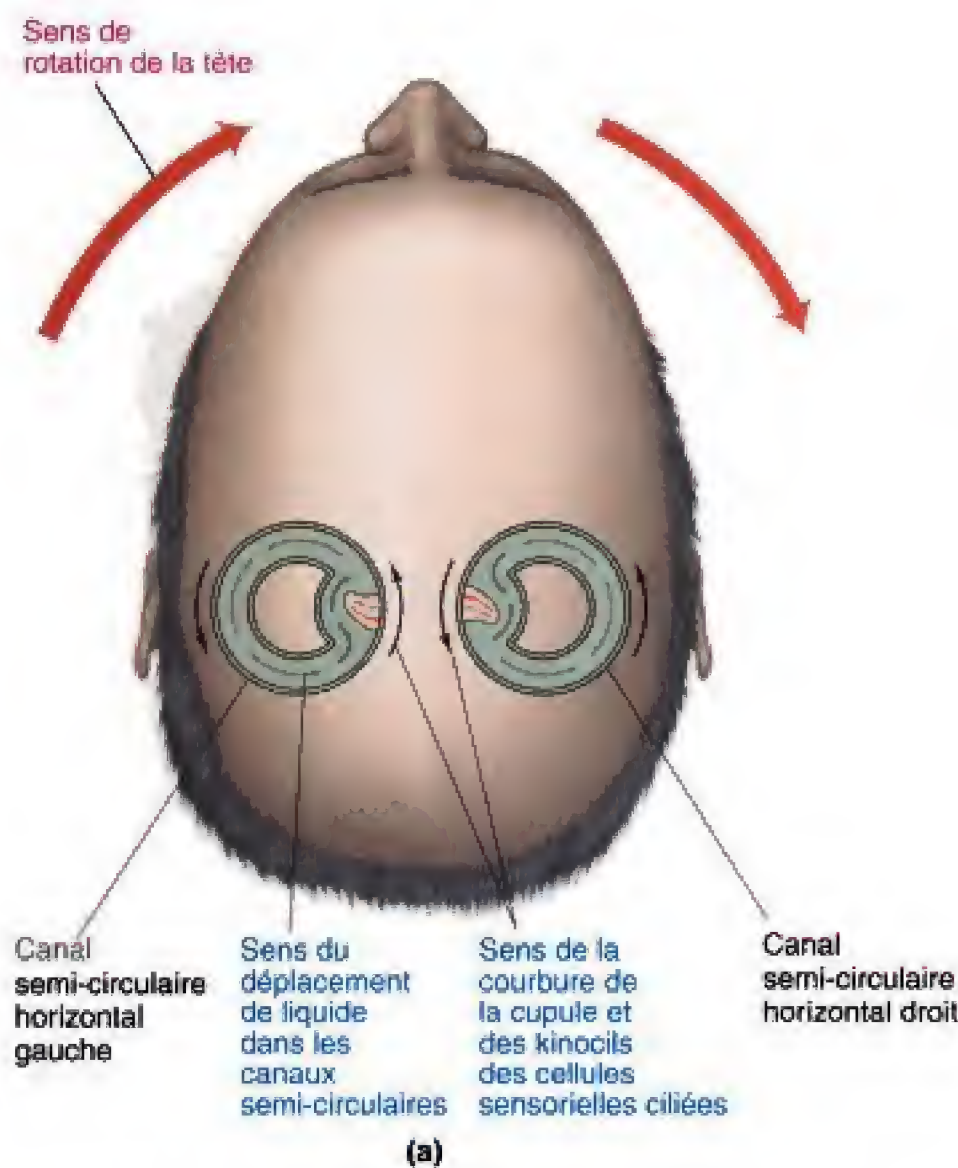
cupule dans la direction opposée au mouvement ce qui courbe les cils enchâssés dedans. Si le mouvement de la tête continue à la même vitesse et dans la même direction, le liquide rattrape son retard et suit dès lors le mouvement de la tête de sorte que les cils reviennent à leur position initiale. Si le mouvement de la tête ralentit,

les phénomènes inverses ont lieu ; le liquide continue brièvement son mouvement dans le sens de la rotation tandis que la tête décélère jusqu'à l'arrêt. De ce fait la cupule et les cils sont déplacés dans le sens de la rotation qui vient de cesser, c'est-à-dire en sens inverse de leur déplacement initial au début de la rotation. La courbure des cils dans une direction augmente la fréquence des potentiels d'action dans les fibres afférentes du nerf vestibulaire tandis que leur courbure dans la direction opposée la réduit. Quand le déplacement du liquide cesse, les cils se redressent. Ainsi les canaux semi-circulaires détectent les changements de la vitesse de rotation de la tête. Ils sont silencieux quand la tête ne bouge pas ou que la vitesse de rotation est constante.

### RÔLE DES ORGANES À OTOLITHES

Les organes à otolithes fournissent des informations sur la position de la tête dans le champ de la gravité et sur les accélérations linéaires au cours de mouvements rectilignes quelle qu'en soit la direction. Les organes à otolithes, l'utricule et le saccule, sont situés dans des cavités osseuses situées entre les canaux semi-circulaires et la cochlée (● figure 6-33a). Les cils des cellules réceptrices pénètrent dans une plaque gélatineuse qui les surplombe et contient de petits cristaux de carbonate de calcium, les otolithes (du grec *otos*, oreille et *lithos*, pierre) qui en augmentent la masse





● FIGURE 6-34

Activation des cellules sensorielles ciliées des canaux semi-circulaires

et l'inertie par rapport à celle du liquide dans lequel ils baignent (● figure 6-35a). Quand une personne est en position verticale les cils des utricules sont verticaux et ceux des saccules horizontaux.

Prenons l'utricule comme exemple. La plaque gélatineuse contenant les otolithes peut changer de position et courber les cils de deux façons :

1. Chaque fois que la tête est inclinée par rapport à la verticale les cils sont fléchis dans la direction vers laquelle penche la tête à cause de l'effet de la gravité sur l'ensemble formé par plaque gélatineuse et les otolithes (● figure 6-35b). Cette courbure des cils cause un potentiel dépolarisant ou hyperpolarisant selon le côté vers lequel penche la tête. Le SNC reçoit des informations dépendant de la position de la tête par rapport à la gravité.
2. Les cils de l'utricule sont aussi déformés par n'importe quel mouvement linéaire horizontal dirigé vers l'avant, l'arrière ou latéralement. Au début de la marche (● figure 6-35c), à cause de son inertie, l'ensemble pesant de la plaque et des otolithes ne suit pas d'emblée le liquide et les cils. Les cils sont donc courbés vers l'arrière, dans la direction opposée au mouvement de la tête. Si la marche continue à la même vitesse, la plaque avec ses otolithes rattrape son retard et bouge ensuite à la même vitesse que la tête. À l'arrêt de la marche les otolithes et la plaque continuent

brèvement leur mouvement vers l'avant ce qui courbe les cils vers l'avant. Les cellules sensorielles de l'utricule détectent donc les accélérations et décélérations linéaires horizontales de la tête mais ne renseignent pas sur les mouvements linéaires à vitesse constante (accélération nulle).

La fonction des saccules est semblable à celle des utricules à ceci près qu'ils répondent sélectivement aux déplacements de la tête par rapport à l'horizontale, par exemple quand on se lève à partir de la position couchée, et aux accélérations et décélérations dirigées verticalement, par exemple lorsque l'on saute sur place ou au départ et à l'arrêt d'un ascenseur.

Les signaux venant des divers constituants de l'appareil vestibulaire sont transmis par le nerf cochléo-vestibulaire au noyau vestibulaire constitué par un groupe de corps cellulaires de neurones situé dans le tronc cérébral. Là ces informations sont intégrées avec d'autres informations venant de la surface cutanée, des yeux, des muscles et des articulations en vue (1) du maintien de l'équilibre et de la posture ; (2) du contrôle des muscles oculaires afin que les yeux restent fixés sur le même point quelle que soit la position de la tête et (3) de la perception du mouvement et de sa direction. Pour des raisons mal connues, certains sujets sont particulièrement sensibles à certains mouvements qui stimulent l'appareil vestibulaire et causent le **mal des transports** (celui-ci pourrait être lié à la discordance d'informations sensorielles. Par

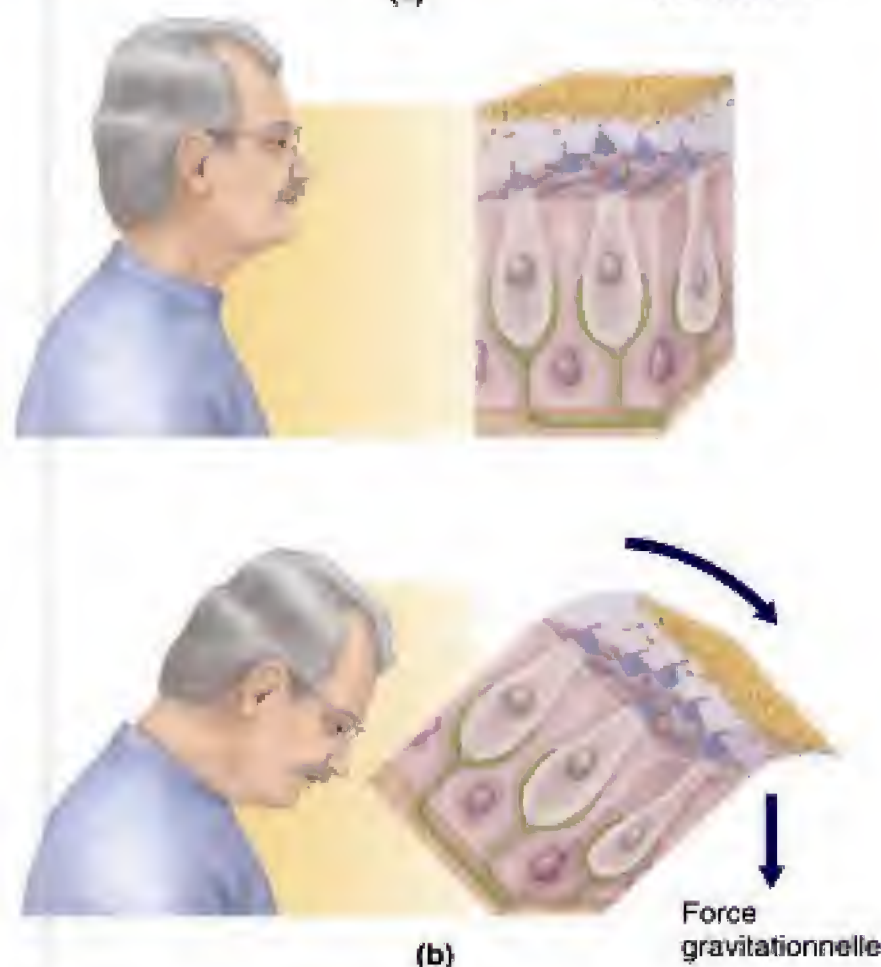
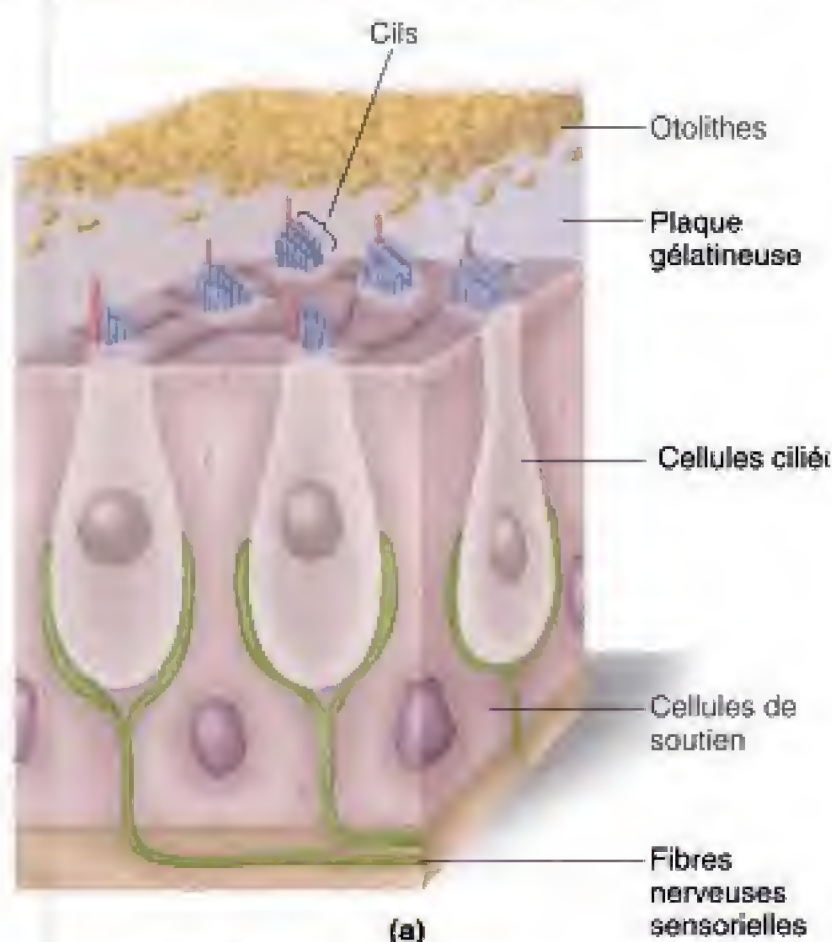


exemple dans une voiture qui roule certaines informations somatosensorielles informent le SNC que le corps est immobile par rapport à l'habitacle alors que les signaux vestibulaires l'informent que le corps est en mouvement ; NdT).

Le rôle des principaux composants de l'oreille est résumé dans le ▲ tableau 6-5.

#### ● FIGURE 6-35

**Utricule** a) Récepteur sensoriel de l'utricule ; b) Activation des récepteurs de l'utricule par les changements de position de la tête ; c) Activation des récepteurs de l'utricule par l'accélération linéaire horizontale.



## SENS CHIMIQUES : GOÛT ET ODORAT

À la différence des photorécepteurs de l'œil et des mécanorécepteurs de l'oreille, les récepteurs du goût et de l'odorat sont des chimiorécepteurs qui donnent naissance à des signaux nerveux quand des substances chimiques particulières de l'environnement se fixent sur eux. Les sensations liées au goût et à l'odorat associées à la prise d'aliments influencent la sécrétion de sucs digestifs et l'appétit. De plus la stimulation des récepteurs du goût et de l'odorat cause des sensations plaisantes ou désagréables et signale la présence de quelque chose d'enviable, par exemple un aliment désirable savoureux, ou repoussant, comme un toxique potentiel ou une substance immangeable. Dans les espèces animales inférieures, le rôle de l'odorat est essentiel pour le choix de la bonne direction, la recherche de proies ou l'évitement de prédateurs ainsi que pour l'attraction envers un partenaire sexuel. L'odorat est beaucoup moins sensible dans l'espèce humaine et exerce beaucoup moins d'influence sur les comportements (quoique des sommes considérables soient dépensées chaque année pour des parfums ou des désodorisants censés nous donner une odeur plus plaisante et nous rendre de ce fait plus attirants). L'exposé qui suit est consacré successivement au goût puis à l'odorat.

### ■ Les cellules réceptrices du goût sont surtout situées dans les bourgeons du goût de la langue

Les chimiorécepteurs des sensations gustatives sont situés dans les bourgeons du goût (bourgeons gustatifs) (● figure 6-36). Il y en a environ 10 000 dans la bouche et la gorge situés pour la plupart à la surface de la langue. Un bourgeon du goût est fait d'environ cinquante cellules réceptrices gustatives et de cellules de soutien disposées comme des quartiers d'orange. Chaque bour-



▲ **TABEAU 6-5**

Propriétés des principaux constituants de l'oreille

| CONSTITUANT                                    | SIÈGE                                                                                                                                          | FONCTION                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oreille externe</b>                         |                                                                                                                                                | <b>Recueille les ondes sonores et les transmet à l'oreille moyenne par le conduit auditif</b>                                                                                                                                                  |
| <i>Pavillon</i>                                | Cartilage recouvert de peau, bilatéral                                                                                                         | Recueille les ondes sonores et les dirige jusqu'au tympan ; contribue à la localisation du son                                                                                                                                                 |
| <i>Conduit auditif externe</i>                 | Tunnel creusé dans l'os temporal allant de l'extérieur au tympan                                                                               | Conduit les ondes sonores au tympan ; les poils et la substance cireuse (cérumen) sécrétée piègent les corps étrangers                                                                                                                         |
| <i>Membrane tympanique (tympan)</i>            | Membrane mince séparant l'oreille externe de l'oreille moyenne                                                                                 | Vibre de façon synchrone aux ondes sonores ce qui met en branle la chaîne des osselets.                                                                                                                                                        |
| <b>Oreille moyenne</b>                         |                                                                                                                                                | <b>Transfère les vibrations du tympan au liquide contenu dans la cochlée</b>                                                                                                                                                                   |
| <i>Marteau, enclume, étrier</i>                | Chaîne de trois osselets traversant la cavité de l'oreille moyenne ; le marteau est est attaché au tympan et l'étrier l'est à la fenêtre ovale | Oscille en synchronisme avec le tympan et déclenche des vaguelettes de même fréquence du liquide cochléaire                                                                                                                                    |
| <b>Oreille interne ; cochlée</b>               |                                                                                                                                                | <b>Abrite le système sensoriel de l'audition</b>                                                                                                                                                                                               |
| <i>Fenêtre ovale</i>                           | Membrane mince à l'entrée de la cochlée séparant l'oreille moyenne de la rampe supérieure                                                      | Vibre à l'unisson des mouvements de l'étrier auquel elle est fixée et met en mouvement le liquide cochléaire                                                                                                                                   |
| <i>Rampes vestibulaire et tympanique</i>       | Canaux hélicoïdaux situés dans la cavité cochléaire de l'os temporal                                                                           | Contiennent du liquide mis en mouvement par les oscillations de la fenêtre ovale entraînées par celles des osselets                                                                                                                            |
| <i>Conduit cochléaire</i>                      | Canal en cul-de-sac situé au centre de la cochlée entre les rampes tympanique et vestibulaire                                                  | Abrite la membrane basilaire et l'organe de Corti.                                                                                                                                                                                             |
| <i>Membrane basilaire</i>                      | Plancher du conduit cochléaire                                                                                                                 | Vibre à l'unisson des mouvements des liquides de la cochlée ; est le support de l'organe de Corti, organe sensoriel de l'audition.                                                                                                             |
| <i>Organe de Corti (organe spiral)</i>         | Reposant sur toute longueur de la membrane basilaire                                                                                           | Contient les cellules ciliées qui sont les récepteurs du son et produisent des potentiels récepteurs en cas de flexion des cils causée par les mouvements des liquides cochléaires                                                             |
| <i>Membrane tectoriale</i>                     | Membrane fixe surplombant l'organe de Corti dans laquelle est enchâssée l'extrémité des cils (stéréocils) des cellules ciliées sensorielles    | Structure dans laquelle est enchâssée l'extrémité des cils des cellules réceptrices dont la courbure donne naissance à des potentiels récepteurs quand la membrane basilaire vibre et se déplace par rapport à la membrane tectoriale immobile |
| <i>Fenêtre ronde</i>                           | Membrane mince séparant la rampe inférieure (vestibulaire) de la cochlée de l'oreille moyenne                                                  | Vibre à l'unisson des mouvements du liquide et atténue les variations de pression dans la cochlée ; ne contribue pas à la réception du son                                                                                                     |
| <b>Oreille interne ; appareil vestibulaire</b> |                                                                                                                                                | <b>Abrite le système sensoriel de l'équilibre et fournit des informations essentielles au maintien de la posture et de l'équilibre</b>                                                                                                         |
| <i>Canaux semi-circulaires</i>                 | Trois canaux semi-circulaires occupant chacun un des trois plans de l'espace, situés près de la cochlée dans la profondeur de l'os temporal    | Détectent les accélérations et décélérations rotatives et angulaires                                                                                                                                                                           |
| <i>Utricule</i>                                | Renflement du labyrinthe membraneux situé dans une logette osseuse entre la cochlée et les canaux semi-circulaires                             | Détecte 1) les changements de position de la tête par rapport à la verticale, et 2) l'accélération et la décélération linéaire dirigée horizontalement                                                                                         |
| <i>Sacculle</i>                                | Proche de l'utricule                                                                                                                           | Détecte 1) les changements de position de la tête par rapport à l'horizontale, et 2) l'accélération et la décélération linéaires dirigées verticalement                                                                                        |



geon s'ouvre par un pore gustatif par lequel les liquides entrent en contact avec la face superficielle des cellules réceptrices. Les cellules réceptrices du goût sont des cellules épithéliales différenciées ayant de nombreuses microvillosités qui font saillie dans le pore gustatif et augmentent énormément la surface en contact avec le contenu de la cavité buccale (cf. p. 37). La membrane cellulaire des microvillosités contient les sites récepteurs qui se lient de façon sélective à des molécules de leur environnement. Seules les substances dissoutes contenues dans des liquides ingérés ou dissoutes dans la salive peuvent se fixer sur les cellules réceptrices et donner naissance à une sensation gustative.

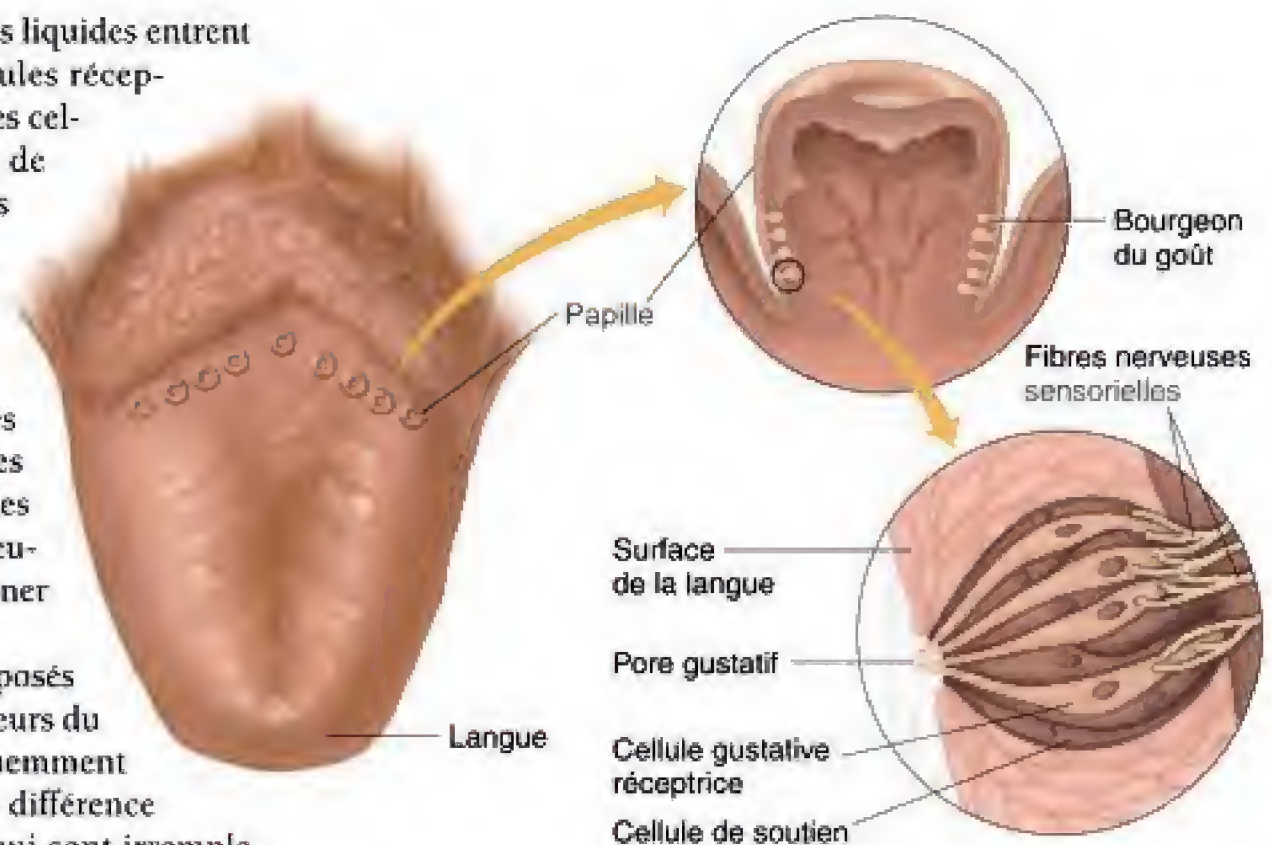
La plupart des récepteurs ne sont pas exposés directement à l'environnement mais les récepteurs du goût, en raison même de leur rôle, sont fréquemment au contact d'agents chimiques puissants. À la différence des récepteurs de la vision ou de l'audition qui sont irremplaçables, les récepteurs du goût ont une durée de vie d'environ dix jours. Leur renouvellement est assuré par la différenciation des cellules épithéliales qui les entourent, d'abord en cellules de soutien puis en cellules réceptrices.

La liaison d'une substance chimique goûteuse à une cellule réceptrice déclenche un potentiel récepteur qui à son tour peut entraîner des potentiels d'action dans les fibres nerveuses afférentes. Le signal est transmis avec des relais synaptiques dans le tronc cérébral et le thalamus à l'aire gustative du cortex du lobe pariétal voisine de l'aire de projection de la langue sur le cortex somatosensoriel. Les signaux sont aussi transmis à l'hypothalamus et au système limbique, ce qui est probablement lié à l'aspect affectif de la sensation — tel goût est-il plaisant ou désagréable — et aux réponses comportementales associées au goût et aux odeurs.

### ■ La discrimination gustative est codée par la carte d'activation des différents bourgeons du goût

Nous sommes capables de reconnaître des milliers de sensations gustatives différentes ; cependant tous les goûts sont dus à des combinaisons particulières de quatre saveurs primaires : *salé*, *sucré*, *acide* et *amer*. Un nombre croissant de physiologistes suggère qu'une cinquième sensation gustative primaire, l'*umami* (saveur *carnée* ou de *sarriette*) devrait être ajoutée à cette liste.

- La saveur salée est due à des sels chimiques, essentiellement NaCl, le sel de table.
- La saveur acide est causée par des acides, comme l'acide citrique des citrons.
- La saveur sucrée est produite par le glucose et par d'autres molécules de structure voisine. Du point de vue de l'évolution le désir d'aliments sucrés pourrait venir du fait qu'ils fournissent des calories nécessaires sous une forme facilement utilisable. Cependant d'autres molécules organiques de structure semblable mais sans calorie, telles que la saccharine, l'aspartame et d'autres édulcorants artificiels activent les sites récepteurs pour le sucré.
- La saveur amère est due à des alcaloïdes (comme la caféine, la nicotine, la strychnine, la morphine et d'autres dérivés toxiques des plantes) et à des substances vénéneuses ce qui est



● FIGURE 6-36

**Siège et structure des papilles gustatives.** Les bourgeons du goût sont surtout situés sur les bords d'éminences de la muqueuse linguale appelées papilles. Les cellules réceptrices et les cellules de soutien des bourgeons du goût sont disposées comme des quartiers d'orange.

peut-être un moyen protecteur contre l'ingestion de ces substances potentiellement dangereuses.

- La saveur *umami*, qui porte le nom de son découvreur japonais, est déclenchée par des acides aminés notamment le glutamate. La présence d'acides aminés, comme il y en a dans la viande, indique des aliments désirables et riches en protéines.

Chaque cellule réceptrice répond plus ou moins aux quatre (peut-être cinq) saveurs élémentaires mais est en général particulièrement sensible à l'une d'elles. De subtiles différences dans la réponse de tous les bourgeons du goût en réponse à des stimuli complexes sont responsables de la discrimination fine des saveurs, bien au-delà des quatre saveurs élémentaires, un peu comme les trois variétés de cônes donnent lieu à la vision de toutes les couleurs.

Le goût est aussi sous l'influence d'informations venant d'autres récepteurs notamment ceux de l'odorat. Quand celui-ci est perdu passagèrement, par exemple sous l'effet de l'obstruction nasale au cours d'un rhume, le goût est altéré alors même que les récepteurs du goût sont intacts. D'autres facteurs intervenant sur le goût sont la température et la texture des aliments, et aussi des facteurs psychologiques tenant à des expériences gustatives antérieures. On ignore pour le moment comment se fait le traitement dans le cerveau des informations gustatives.



## ■ Les récepteurs olfactifs du nez sont des terminaisons spécialisées de neurones afférents renouvelables

La muqueuse olfactive, dont la surface est de 3 cm<sup>2</sup> environ, est située au plafond des cavités nasales et contient trois types cellulaires : les *récepteurs de l'olfaction*, les *cellules de soutien* et les *cellules basales* (● figure 6-37). Les cellules de soutien sécrètent le mucus qui tapisse la muqueuse des cavités nasales. Les cellules basales sont les précurseurs des cellules réceptrices qui sont remplacées tous les deux mois environ. Une cellule réceptrice olfactive est un neurone afférent dont l'extrémité réceptrice est située dans la muqueuse olfactive et dont l'axone va jusqu'au cerveau. Les axones des cellules réceptrices forment ensemble le *nerf olfactif*.

La partie réceptrice de ces cellules forme un renflement porteur de plusieurs longs cils olfactifs qui sont étalés à la surface du mucus couvrant l'épithélium. Ces cils portent les sites de liaison des molécules odorantes. Durant la respiration calme, les molécules odorantes atteignent les récepteurs par diffusion car ceux-ci sont situés au-dessus du trajet normal du courant aérien. Renifler favorise ce processus en attirant le courant aérien vers le plafond des cavités nasales ce qui permet à un plus fort pourcentage de molécules odorantes d'atteindre les récepteurs. Ces molécules peuvent aussi gagner la muqueuse olfactive pendant que l'on mange en étant portées par l'air de la cavité buccale vers le pharynx (fond de la gorge)

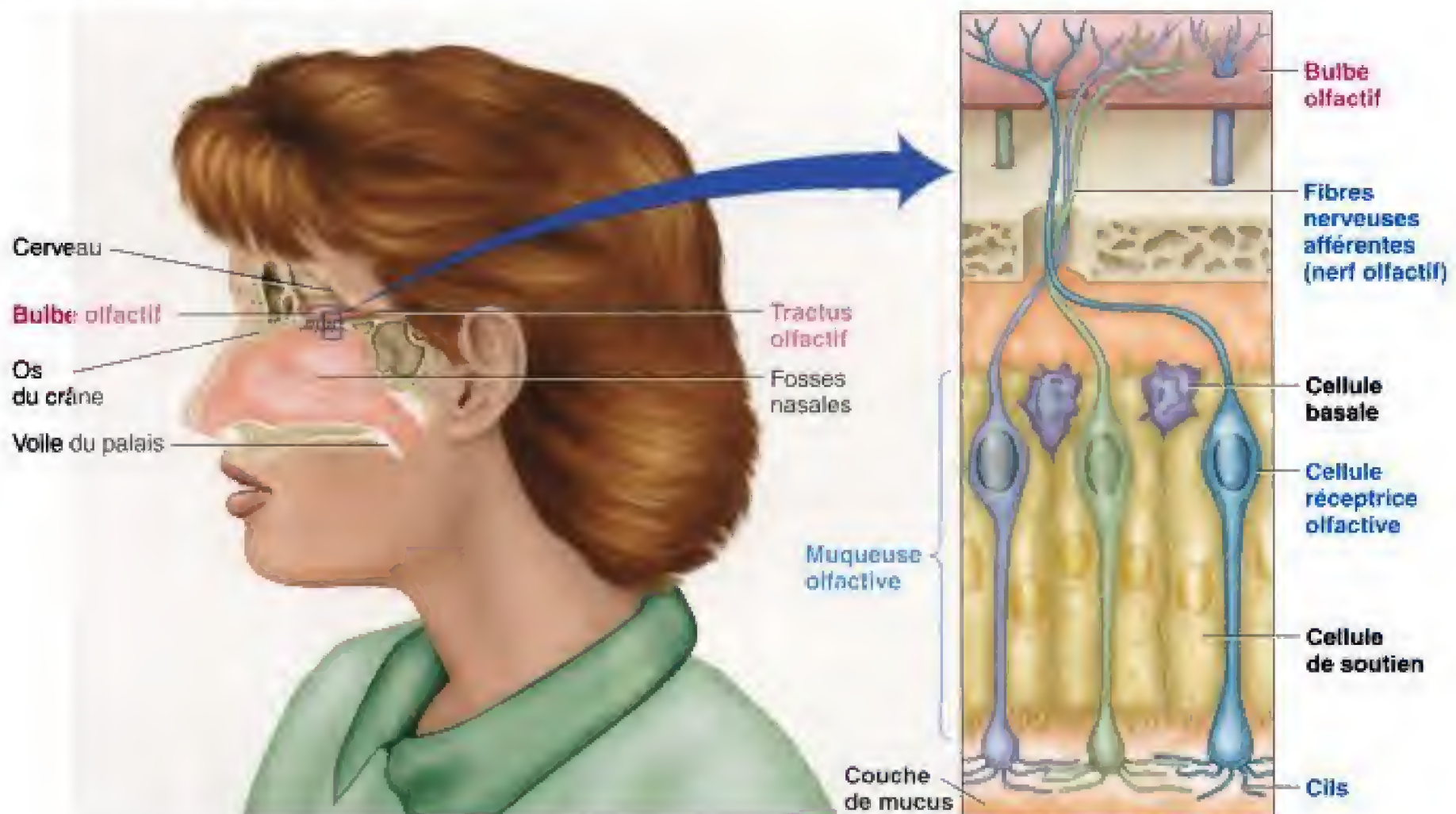
Pour être odorante une substance doit être : (1) suffisamment volatile, c'est-à-dire aisément vaporisée, pour que ses molécules entrent dans les cavités nasales avec l'air ; (2) suffisamment hydrosoluble pour pouvoir se dissoudre dans le mucus qui tapisse la muqueuse olfactive. De même que dans le cas des récepteurs du goût, il faut qu'une molécule soit en solution pour qu'elle soit détectée par les récepteurs de l'olfaction.

## ■ Les différents composants d'une odeur sont détectés par des récepteurs olfactifs distincts et rangés dans des « classeurs » distincts

Le nez humain contient 5 millions de récepteurs olfactifs dont il existe un millier de types différents. Pendant la détection d'une odeur, celle-ci est « disséquée » en ses multiples composants. Chaque récepteur répond à l'un de ceux-ci et non pas à toute la molécule odorante. C'est ainsi que chaque élément de l'odeur est détecté par l'un des quelques milliers de récepteurs différents et que l'un de ceux-ci peut être stimulé par un même composant commun à différents produits odorants. Ceci est à comparer au fait qu'il y a seulement trois variétés de cônes pour la vision colorée et que les bourgeons du goût répondent à seulement quatre (ou cinq) saveurs élémentaires. La liaison de molécules odorantes aux sites spécialisés de cils olfactifs cause l'apparition de potentiels récepteurs et de potentiels d'action dans les fibres afférentes. La fréquence des potentiels d'action dépend de la concentration du stimulus chimique.

### ● FIGURE 6-37

Siège et structure des récepteurs olfactifs





Les fibres afférentes des récepteurs passent par de petits orifices de la lame osseuse (lame criblée de l'ethmoïde) qui sépare les fosses nasales de la boîte crânienne et du cerveau (● figure 6-37). Elles forment aussitôt des synapses dans le bulbe olfactif qui, comme la rétine, est une structure complexe faite de plusieurs couches de cellules nerveuses et gliales. Chaque bulbe olfactif est surmonté par de petits ensembles globuleux de jonctions neuronales appelés **glomérules** (● figure 6-38). Dans chaque bulbe olfactif les terminaisons des neurones récepteurs portant l'information sur un composant de l'odeur font synapse avec les neurones suivants des voies olfactives, les **cellules mitrales**. Comme chaque glomérule reçoit uniquement des signaux de récepteurs sensibles à un composant particulier de l'odeur, les glomérules servent au classement des odeurs. Les composants individuels des odeurs sont triés vers des glomérules différents, un composant par classeur. Les glomérules, qui sont le premier relais pour la mise en forme de l'information olfactive, jouent donc un rôle essentiel dans le traitement de celle-ci.

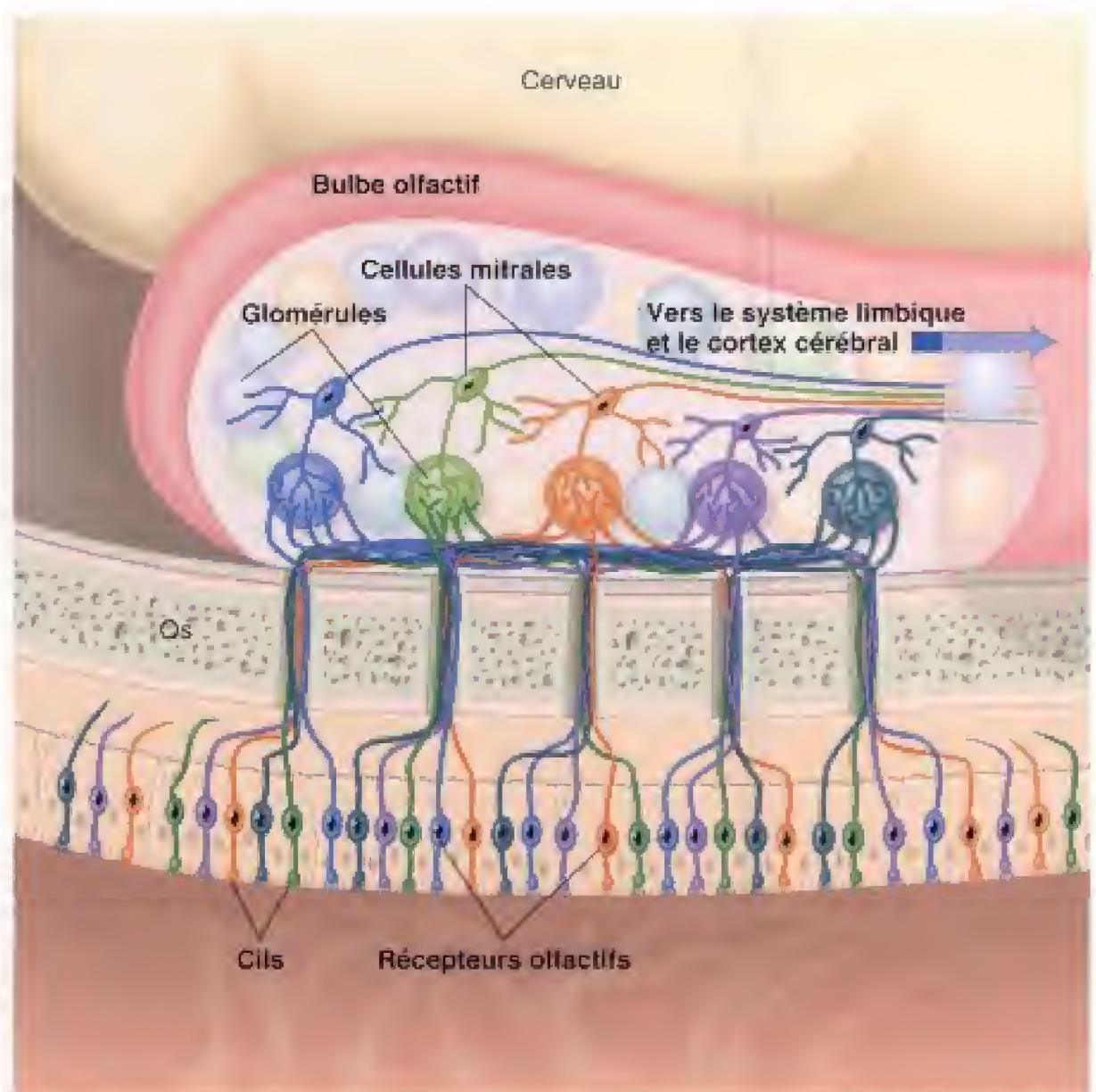
Les cellules mitrales sur lesquelles aboutissent les récepteurs olfactifs raffinent les signaux et les transmettent au cerveau où ils sont l'objet d'un traitement supplémentaire. Les axones des cellules nerveuses forment les tractus olfactifs qui suivent deux directions :

(1) Une voie sous-corticale vers l'hypothalamus et le système limbique, surtout à la partie inférieure et interne du lobe temporal qui semble être l'aire olfactive primaire du cortex. Cette voie à laquelle participe l'hypothalamus rend possible la coordination étroite entre l'odorat et des comportements associés à la prise d'aliments, à l'activité sexuelle et à l'orientation.

(2) Un autre voie thalamo-corticale. La voie corticale est, comme c'est le cas pour les autres sens, importante pour la perception consciente et l'analyse fine des odeurs.

### ■ La discrimination des odeurs est codée par la carte d'activité des glomérules des bulbes olfactifs

Comme chaque odorant active de multiples récepteurs et glomérules en réponse à ses différents composants, la discrimination des odeurs est fondée sur la distribution de l'activation entre les glomérules par des odeurs distinctes ; grâce à cela, le cortex peut distinguer plus de 10 000 odeurs. Les mécanismes physiologiques de la discrimination des odeurs sont très efficaces. Un exemple typique est celui de la détection du méthyle mercaptan responsable de l'odeur de l'ail dont on peut détecter une concentration d'une molécule dans 50 milliards de molécules d'air. C'est la substance que l'on ajoute au gaz naturel inodore pour que l'on puisse en déceler les fuites. Quelle que soit la façon dont les odeurs sont reconnues et distinguées les unes des autres, il s'agit d'un mécanisme très efficace, même dans l'espèce humaine dont l'odorat est peu performant par rapport à celui d'autres espèces.



● FIGURE 6-38

**Traitement des odeurs dans le bulbe olfactif.** Sur chacun des glomérules disposés dans le bulbe olfactif convergent des terminaisons synaptiques provenant d'un même type de récepteurs qui répondent seulement à un même constituant d'un odorant. De cette façon, les glomérules trient les divers constituants d'une molécule odorante avant de passer le relais aux cellules mitrales et aux niveaux supérieurs du cerveau où se fait le traitement ultérieur des signaux.

### ■ Le système olfactif s'adapte rapidement

Très sensible et discriminant, le système olfactif s'adapte aussi très rapidement. Notre perception des odeurs diminue vite même en cas d'exposition prolongée. Ceci n'est pas dû à l'adaptation des récepteurs comme on l'a longtemps cru ; en effet l'adaptation des récepteurs eux-mêmes est lente. Il s'agit plutôt d'adaptation dans le traitement des informations par le SNC. L'adaptation à une odeur donnée est spécifique et n'affecte pas la réponse aux autres odeurs.

### L'organe voméronasal détecte les phéromones

En plus de la muqueuse olfactive, il y a dans le nez un autre organe sensoriel, l'**organe voméronasal (OVN)** qui est commun chez les animaux mais dont on pensait encore récemment qu'il n'existait pas chez les humains. L'OVN est situé près de l'os vomer (d'où son nom) à environ 15 mm à l'intérieur du nez. Il détecte les phéromones qui sont des signaux chimiques passant inconsciemment entre les individus. La liaison d'une phéromone à son récepteur de la membrane d'un neurone de



l'OVN déclenche un potentiel d'action qui suit des voies différentes des voies olfactives vers le système limbique, la région du cerveau qui gère les émotions et les comportements sociaux et sexuels. Ces signaux n'atteignent pas le niveau conscient. Chez les animaux l'OVN est appelé le « nez du sexe » à cause de son rôle dans les comportements reproducteurs et sociaux comme l'attrance pour un partenaire en vue de l'accouplement.

L'existence de l'OVN est maintenant prouvée chez les humains. Son rôle n'a pas été démontré, mais on pense qu'il serait responsable du sentiment spontané que l'on éprouve comme « le coup de foudre » ou « la mauvaise impression » envers une personne que l'on vient juste de rencontrer. On se demande si l'OVN n'influencerait pas subtilement l'activité sexuelle, la compatibilité d'humeur ou les comportements de groupe un peu comme chez les animaux. Comme les messages envoyés par l'OVN n'atteignent probablement pas le niveau conscient la réponse aux phéromones inodores n'est pas une perception particulière comme celle d'une odeur mais bien plutôt une impression inexplicable.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

De façon à maintenir la stabilité du milieu intérieur, des ajustements sont constamment nécessaires pour compenser les innombrables perturbations externes et internes qui menacent l'homéostasie telles que l'exposition au froid ou la production excessive d'acides. Beaucoup de ces ajustements dépendent du système nerveux, l'un des deux systèmes majeurs de contrôle dont dispose l'organisme. Le système nerveux central (SNC), centre d'intégration et de prise de décisions du système nerveux, doit être en permanence informé sur ce qui se passe dans l'environnement et dans l'organisme afin de pouvoir mettre en œuvre les réponses des organes nécessaires à la survie de l'organisme. En d'autres termes, le SNC doit connaître les changements en cours avant de pouvoir y répondre.

Les voies afférentes du système nerveux périphérique sont le moyen de communication par lequel le SNC est tenu informé sur

l'environnement externe et interne. Elles détectent et codent des signaux d'origine périphérique et les transmettent au SNC qui les traite. Ceci est nécessaire à la vigilance, à la perception et à la sélection des messages efférents.

Les informations sur le milieu intérieur, comme la concentration du sang en  $\text{CO}_2$ , ne sont pas conscientes mais de telles entrées vers les centres de contrôle du SNC sont fondamentales pour l'homéostasie. Les informations conscientes sont dites *sensorielles* et comportent les sensations somesthésiques et proprioceptives ainsi que celles venant des organes du sens (vision, audition, goût et odorat).

Les récepteurs somesthésiques et proprioceptifs sont situés sur toute la surface de l'organisme et dans les articulations et les muscles, respectivement. Les signaux afférents qui en proviennent fournissent des informations sur les relations entre une partie du corps et l'environnement extérieur (où, comment, à quelle intensité est stimulée une région de la surface du corps et quelle est la position du corps dans l'espace à un moment donné). À l'opposé, les récepteurs des sens spéciaux sont très localisés. Plutôt que des informations sur une partie du corps, ils fournissent des informations spécifiques d'une propriété de l'environnement utiles à l'ensemble de l'organisme. Par exemple, les yeux et le système de mise en forme des informations visuelles permettent de voir l'environnement en détectant, analysant et intégrant les données sur l'éclairage de celui-ci. Ceci ne pourrait pas avoir lieu si les photorécepteurs étaient disséminés à la surface du corps comme les récepteurs du toucher.

Les informations sensorielles générales ou spécifiques permettent à un organisme multicellulaire aussi complexe que l'organisme humain d'interagir de façon appropriée avec l'environnement en vue de se procurer des aliments, de se défendre contre le danger et d'avoir d'autres comportements dirigés vers le maintien de l'homéostasie. Outre qu'elle fournit sur le milieu extérieur des informations essentielles pour la survie élémentaire, la perception des messages sensoriels contribue à la richesse de l'existence comme le plaisir de la lecture, un concert ou un bon repas.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 145-146)

- Les voies afférentes du système nerveux périphérique apportent au SNC des informations sur l'environnement externe et interne
- Les informations sensorielles, informations afférentes, qui sont conscientes comportent : (1) les sensations somatiques (somesthésiques et proprioceptives) et (2) celles qui proviennent des sens spéciaux.
- La perception est l'interprétation consciente par le cerveau des sensations provenant du monde extérieur.

### Physiologie des récepteurs (pp. 146-149)

- Les extrémités périphériques spécialisées des neurones afférents sont elles-mêmes les récepteurs ou sont unies par un mécanisme de type synaptique à des cellules spécialisées qui sont les récep-

teurs proprement dits (cf. figure 6-3). Chaque type de récepteur répond à un stimulus particulier (une forme particulière d'énergie ou modalité) et le transforme en signaux électriques qui sont le mode de communication du système nerveux, un processus appelé *transduction*.

- La stimulation du récepteur modifie la perméabilité de la membrane ce qui cause un potentiel récepteur dépolarisant. Celui-ci, si son amplitude est suffisante, déclenche un potentiel d'action dans la région voisine de la membrane du neurone afférent. Le potentiel d'action se propage automatiquement le long de ce neurone jusqu'au SNC.
- De l'intensité et de la vitesse d'application du stimulus dépend la grandeur du potentiel récepteur qui, à son tour, détermine la fréquence des potentiels d'action du neurone afférent (tableau 6-1).



- Le potentiel récepteur est aussi fonction de l'adaptation du récepteur, c'est-à-dire de la réduction du potentiel du récepteur malgré la persistance du stimulus. (1) Les récepteurs toniques s'adaptent lentement ou pas du tout et fournissent continuellement des informations sur le stimulus. (2) Les récepteurs phasiques s'adaptent vite et répondent souvent à nouveau au retrait du stimulus ; ils fournissent donc des informations sur les variations dans le temps de l'énergie du stimulus (cf. *figure 6-4*).
- Des voies spécialisées distinctes vont du récepteur au SNC de sorte que le type et le siège du stimulus puissent être reconnus par celui-ci alors même que toute information lui arrive sous forme de potentiel d'action (cf. *tableau 6-1*)

#### **Douleur (pp. 149-150)**

- Les sensations douloureuses sont provoquées par des stimuli nocifs, mécaniques, thermiques ou chimiques et comportent deux éléments : la perception de la douleur et les réponses comportementales et émotionnelles allant de pair.
- Trois catégories de nocicepteurs répondent à des stimuli différents : nocicepteurs mécaniques, thermiques et polymodaux
- Les signaux de la douleur suivent deux voies afférentes : la voie rapide de la douleur vive aiguë et la voie lente de la douleur sourde et durable.
- Les fibres afférentes de la douleur se terminent dans la moelle épinière sur des voies ascendantes qui transmettent les signaux au cerveau qui les met en forme.
- Des voies descendantes venant du cerveau ont pour neurotransmetteur des opiacés naturels qui s'opposent à la libération de substance P, le neurotransmetteur des fibres afférentes de la douleur. Ces voies descendantes bloquent donc la transmission des signaux douloureux et sont un système analgésique intrinsèque.

#### **Œil : vision (pp. 150-165)**

- L'œil est un organe spécialisé qui abrite les récepteurs de la lumière qui sont à l'origine de la perception visuelle : ce sont les cônes et les bâtonnets de l'une des couches de la rétine (cf. *tableau 6-3 p. 164 et figure 6-6*).
- L'iris contrôle le diamètre de la pupille dont dépend la quantité de lumière qui entre dans l'œil.
- La cornée et le cristallin sont responsables de la réfraction des rayons lumineux qui les focalise sur la rétine. C'est la cornée qui est le principal facteur de la réfraction. La force du cristallin peut être ajustée par le muscle ciliaire de façon à accommoder pour la vision de près ou de loin (cf. *figures 6-10 à 6-15*).
- Les photorécepteurs, les cônes et les bâtonnets sont activés quand les pigments visuels qu'ils contiennent absorbent les différentes longueurs d'onde de la lumière. L'absorption de la lumière cause une modification biochimique du pigment qui aboutit finalement au changement de fréquence des potentiels d'action correspondant à chaque type de photorécepteur dans les nerfs optiques sortant de la rétine (cf. *figures 6-17, 6-20 et 6-21*).
- Les messages visuels sont transmis par les voies optiques complexes croisées ou non au cortex visuel du lobe occipital où ils sont transformés en perception (cf. *figure 6-24*).
- Les cônes sont très précis mais servent seulement de jour car ils sont peu sensibles à la lumière. Différents types de cônes sont stimulés spécifiquement par certaines longueurs d'onde de la lumière ce qui est à l'origine de la vision des couleurs (cf. *figure 6-22 et tableau 6-2*).
- Les bâtonnets, qui sont à l'origine d'une vision peu précise de teintes grises, servent à la vision nocturne du fait de leur grande sensibilité à la lumière (cf. *tableau 6-2*)

- La sensibilité de l'œil augmente avec l'adaptation à l'obscurité grâce à la régénération des pigments visuels qui ont été scindés pendant l'exposition antérieure à la lumière. La sensibilité diminue à la lumière à cause du clivage rapide des pigments visuels.

#### **Oreille : audition et équilibre (pp. 165-175)**

- L'oreille a deux rôles distincts : (1) l'audition à laquelle contribuent l'oreille externe, l'oreille moyenne et la cochlée de l'oreille interne et (2) l'équilibre qui relève de l'appareil vestibulaire de l'oreille interne. À la différence des photorécepteurs de l'œil, les récepteurs de l'oreille situés dans l'oreille interne — les cellules ciliées de la cochlée et de l'appareil vestibulaire — sont des mécanorécepteurs (cf. *tableau 6-5, p. 176 et figure 6-25*).
- L'audition résulte de la capacité qu'a l'oreille de convertir les ondes sonores en déformation mécanique de cellules ciliées réceptrices ce qui donne naissance à des signaux nerveux.
- Les ondes sonores sont faites de l'alternance de zones de haute et basse pression où les molécules d'air sont comprimées et raréfiées, respectivement. Le ton (hauteur) d'un son est déterminé par la fréquence des ondes, l'intensité (force) par leur amplitude et le timbre par l'ensemble des harmoniques (cf. *figures 6-26 et 6-27*).
- Les ondes sonores sont guidées par l'oreille externe vers la membrane tympanique qui vibre en synchronisme avec elles.
- Les osselets de l'oreille moyenne, qui font le pont entre le tympan et l'oreille interne, amplifient les déplacements du tympan et les transmettent à la fenêtre ovale ce qui déclenche des ondes dans les liquides de la cochlée (cf. *figure 6-28*).
- Ces ondes, de même fréquence que les ondes sonores originelles, ébranlent la membrane basilaire dont chaque région vibre de façon maximale à une fréquence particulière du son (cf. *figure 6-29*).
- Posées sur cette membrane basilaire se trouvent les cellules réceptrices ciliées de l'organe de Corti dont les cils sont courbés quand la membrane basilaire se déplace verticalement alors que la membrane tectoriale, qui la surplombe et dans laquelle les cils sont enchâssés, ne bouge pas (cf. *figures 6-28 et 6-30*).
- La déformation des cils de chaque région particulière de la membrane est transformée en signaux nerveux dans le nerf acoustique qui les transmet au cortex auditif responsable de la perception du son (cf. *figure 6-31*).
- L'appareil vestibulaire de l'oreille interne comprend : (1) les canaux semi-circulaires qui détectent les accélérations et décélérations rotatoires de la tête quelle qu'en soit la direction, et (2) l'utricle et le saccule qui détectent les variations des mouvements rectilignes, quelle qu'en soit la direction, et fournissent des informations essentielles sur la position de la tête dans le champ de la gravité (cf. *figure 6-33*).
- Des signaux nerveux sont produits en réponse à la déformation des cils des cellules réceptrices sous l'effet des mouvements du liquide et des structures spécialisées des organes vestibulaires. Ces informations sont essentielles pour l'équilibre et le maintien de la posture (cf. *figures 6-34 et 6-35*).

#### **Sens chimiques : goût et odorat (cf. pp. 175-180)**

- Le goût et l'odorat sont des sens chimiques. Dans les deux cas c'est la liaison de molécules dissoutes aux sites récepteurs de la membrane des cellules spécialisées qui entraîne finalement un potentiel récepteur à l'origine des signaux nerveux qui signalent la présence de la substance chimique.
- Les récepteurs de goût sont situés dans les bourgeons du goût de la langue ; les récepteurs de l'olfaction sont situés dans la muqueuse du plafond des cavités nasales. Dans l'un et l'autre



cas les voies sensorielles suivent deux voies : l'une vers le système limbique à l'origine de comportements et d'émotions, l'autre par le thalamus vers le cortex à l'origine de la perception consciente et de l'analyse fine des sensations (cf. figures 6-36 et 6-37).

- Les récepteurs gustatifs et olfactifs sont continuellement remplacés à la différence de ceux de la vision et de l'audition qui sont irremplaçables.
- Les quatre saveurs primaires classiques sont le sucré, le salé, l'acide et l'amer auxquelles on a ajouté l'umami ou saveur de

viande due à des acides aminés. La discrimination du goût dépend de la carte d'activation des bourgeons gustatifs dont chacun répond plus ou moins à l'une des saveurs primaires.

- Il y a environ 1 000 différents types de récepteurs olfactifs dont chacun répond seulement à un composant d'une odeur. Les signaux afférents venant des récepteurs olfactifs sont triés en fonction d'un composant particulier de l'odeur par les glomérules des bulbes olfactifs. La discrimination des odeurs dépend de la carte d'activation des glomérules (cf. figure 6-38).

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (réponses p. A-40)

1. Vrai ou faux. La sensation perçue dépend du type de récepteur stimulé plutôt que de la nature du stimulus.
2. Vrai ou faux. Une information afférente est sensorielle.
3. Vrai ou faux. Pendant l'adaptation à l'obscurité, la rhodopsine est progressivement régénérée pour augmenter la sensibilité des yeux.
4. Vrai ou faux. Un nerf optique transporte l'information des moitiés externe et interne du même œil tandis que les voies optiques transportent celles qui viennent de la moitié externe d'un œil et interne de l'autre œil.
5. Vrai ou faux. Le déplacement de la fenêtre ronde donne naissance à des impulsions nerveuses qui sont perçues comme des sensations auditives.
6. Vrai ou faux. Les cellules ciliées situées en différentes régions de l'organe de Corti sont activées par différents tons (hauteurs) du son.
7. Vrai ou faux. Chaque récepteur du goût répond uniquement à l'une des quatre saveurs primaires.
8. Vrai ou faux. L'adaptation rapide aux odeurs est la conséquence de celle des récepteurs de l'odorat.
9. La conversion de l'énergie des stimuli en énergie électrique par les récepteurs porte le nom de \_\_\_\_\_.
10. Le type de stimulus auquel un récepteur particulièrement sensible est appelé \_\_\_\_\_.
11. Faire correspondre les éléments des deux listes suivantes :
 

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>_____ 1. couche contenant les photorécepteurs</li> <li>_____ 2. endroit d'où le nerf optique sort de la rétine</li> <li>_____ 3. forme le blanc de l'œil</li> <li>_____ 4. diaphragme de muscle lisse pigmenté dont dépend la quantité de lumière entrant dans l'œil</li> <li>_____ 5. principal contributeur du pouvoir de réfraction de l'œil</li> <li>_____ 6. apport de nutriments au cristallin et à la cornée</li> <li>_____ 7. production de l'humeur aqueuse</li> <li>_____ 8. pouvoir de réfraction variable</li> <li>_____ 9. portion de la rétine où l'acuité est maximale.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) humeur aqueuse</li> <li>(b) fovéa</li> <li>(c) cornée</li> <li>(d) rétine</li> <li>(e) cristallin</li> <li>(f) disque optique ; tache aveugle</li> <li>(g) iris</li> <li>(h) corps ciliaire</li> <li>(i) chiasma optique</li> <li>(j) sclérotique.</li> </ol> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

12. En utilisant le code suivant, indiquer les propriétés applicables au goût, à l'odorat ou à l'un et à l'autre

(a) applicable au goût (b) applicable à l'odorat (c) applicable au goût et à l'odorat.

- \_\_\_\_\_ 1. Les récepteurs sont des cellules particulières qui forment des synapses avec les terminaisons des neurones afférents.
- \_\_\_\_\_ 2. Les récepteurs sont des terminaisons spécialisées des neurones afférents.
- \_\_\_\_\_ 3. Les récepteurs sont remplacés régulièrement.
- \_\_\_\_\_ 4. Des substances spécifiques de l'environnement se fixent sur des sites de liaison de la surface des récepteurs ce qui cause un potentiel récepteur dépolarisant.
- \_\_\_\_\_ 5. Il existe deux voies pour le traitement de l'information, une voie limbique et une voie corticale.
- \_\_\_\_\_ 6. Quatre et peut-être cinq types de récepteurs sont utilisés.
- \_\_\_\_\_ 7. Il y a un millier de récepteurs.
- \_\_\_\_\_ 8. L'information venant des cellules réceptrices est classée et triée dans des jonctions neuronales appelées glomérules.

### Questions rédactionnelles

1. Énumérer et décrire les types de récepteurs en fonction de leur stimulus spécifique.
2. Comparer les propriétés des récepteurs toniques et phasiques.
3. Expliquer l'influence de la taille du champ récepteur sur la précision de la sensation.
4. Comparer les voies rapide et lente de la douleur.
5. Décrire le système analgésique intrinsèque du système nerveux central.
6. Décrire la phototransduction.
7. Comparer les propriétés fonctionnelles des cônes et des bâtonnets.
8. Qu'est-ce qu'une onde sonore ? Quelles sont les propriétés des ondes sonores responsables de la hauteur, de l'intensité et du timbre du son ?
9. Décrire le rôle de chacune des parties de l'oreille énumérées ci-après : pavillon, conduit auditif externe, membrane tympanique, osselets, fenêtre ovale, différents constituants de la cochlée. Discuter le mode de conversion des ondes sonores en potentiels d'action.
10. Discuter le rôle des canaux semi-circulaires, de l'utricule et du saccule.
11. Décrire le siège, la structure et le mode d'activation des récepteurs du goût et de l'odorat.
12. Comparer les modalités de la discrimination de la vision des couleurs, de l'audition, du goût et de l'odorat.



## SUJETS DE RÉFLEXION

### (Explications p. A-40)

1. Certains malades souffrant d'affection nerveuse ne perçoivent pas la douleur. Pourquoi est-ce un désavantage ?
2. Les ophtalmologistes instillent souvent des gouttes dans l'œil pour dilater la pupille afin de pouvoir mieux voir l'intérieur de l'œil. L'iris comporte deux muscles lisses : un muscle *circulaire* disposé en anneau autour de la rétine et un muscle *radiaire* dont les fibres sont disposées autour de la pupille comme les rayons d'une roue de bicyclette. Rappelez-vous qu'un muscle se raccourcit quand il se contracte. La stimulation parasympathique cause la contraction du muscle circulaire et la stimulation du sympathique celle du muscle radiaire. De quelle façon les gouttes instillées dans l'œil affectent-

elles l'activité de l'innervation autonome de l'œil pour causer la dilatation de la pupille ?

3. Un sujet se plaint de ne pas voir la partie droite du champ visuel des deux yeux. Où est située la lésion responsable ?
4. Expliquer comment les infections de l'oreille moyenne perturbent l'audition. Quel intérêt y a-t-il à placer un « tube » dans le tympan de sujets souffrant d'infections à répétition de l'oreille moyenne responsables d'accumulation de liquide dans celle-ci ?
5. Expliquer pourquoi l'odorat est réduit quand on est enrhumé alors que le virus ne lèse pas directement les cellules réceptrices olfactives.

## FAIT CLINIQUE

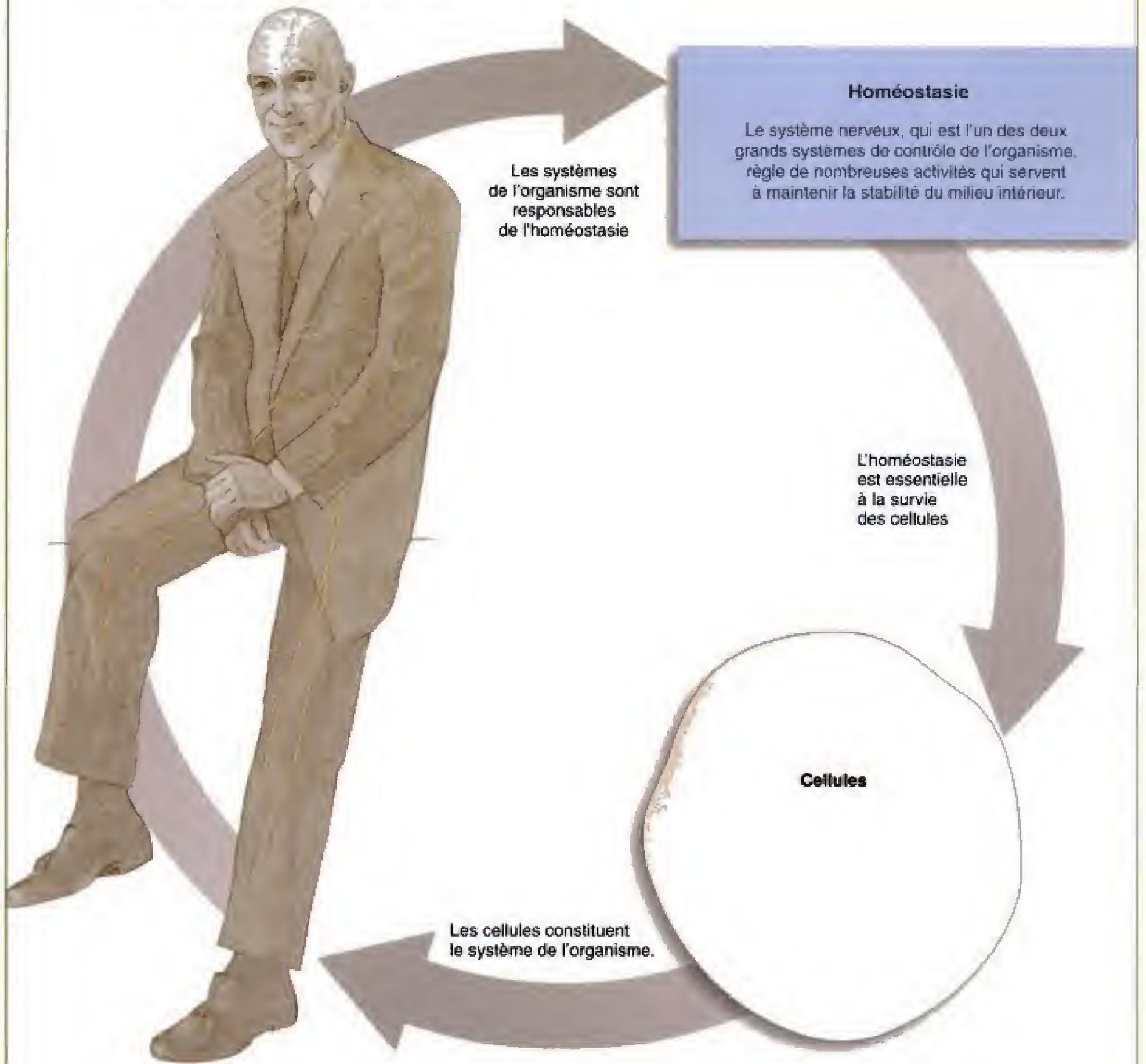
### (Explication p. A-40)

Une malade se plaint à son médecin d'épisodes d'étourdissement. Le médecin lui demande de préciser s'il s'agit de la sensation de tête vide et d'évanouissement imminent (tendance à la *syncope*) ou de la sensation qu'elle-même ou son environnement tournent (ce qui

est le vrai *vertige*). Pourquoi cette distinction est-elle importante pour le diagnostic différentiel de l'affection dont elle se plaint ? Quelles sont quelques causes possibles de chacun de ces deux troubles ?



**Système nerveux  
(système nerveux périphérique)**



Les systèmes  
de l'organisme sont  
responsables  
de l'homéostasie

**Homéostasie**

Le système nerveux, qui est l'un des deux  
grands systèmes de contrôle de l'organisme,  
règle de nombreuses activités qui servent  
à maintenir la stabilité du milieu intérieur.

L'homéostasie  
est essentielle  
à la survie  
des cellules

**Cellules**

Les cellules constituent  
le système de l'organisme.

Ayant reçu par les voies afférentes du **système nerveux périphérique** l'information qu'une modification de l'environnement interne ou externe menace l'homéostasie, le SNC commande les ajustements nécessaires au maintien de celle-ci. Le SNC opère ces ajustements grâce au contrôle qu'il exerce sur l'activité des organes effecteurs (muscles et glandes) par le moyen des signaux qu'il envoie par les voies efférentes du système nerveux périphérique

(le reste de l'organisme).

Le système nerveux, l'un des deux grands systèmes régulateurs de l'organisme, est constitué par le système nerveux central (SNC), fait de l'encéphale et de la moelle épinière, et du **système nerveux périphérique** fait de fibres afférentes et de fibres efférentes qui véhiculent les signaux entre le SNC et la périphérie (le reste de l'organisme).







neurones à la suite l'un de l'autre (● figure 7-1). Le corps cellulaire du premier neurone est situé dans le SNC. C'est le **neurone préganglionnaire** dont l'axone forme des synapses avec le second neurone, le **neurone postganglionnaire** dont le corps cellulaire est situé dans un ganglion en dehors du SNC et qui innervé les organes effecteurs (il faut se rappeler qu'un ganglion est un ensemble de corps cellulaires de neurones situé en dehors du SNC).

Le système nerveux autonome est subdivisé en système **sympathique** et système **parasympathique** (● figure 7-2). Les neurones préganglionnaires du système sympathique ont leur origine dans la substance grise de la moelle épinière thoracique et lombaire (cf p. 135). La plupart des fibres préganglionnaires sympathiques sont courtes ; leurs synapses avec les neurones postganglionnaires sont situées dans les ganglions rachidiens qui forment la **chaîne des ganglions sympathiques** située de chaque côté de la colonne vertébrale. Les fibres postganglionnaires sont longues et vont du ganglion rachidien aux organes effecteurs. Certains axones préganglionnaires traversent les ganglions rachidiens sans y former de synapses et se terminent dans les **ganglions prévertébraux** environ à mi-chemin entre la moelle et les effecteurs ; les fibres postganglionnaires font le reste du trajet.

Les neurones préganglionnaires du système parasympathique naissent du tronc cérébral et de la moelle sacrée (la partie terminale de la moelle épinière). Ces fibres préganglionnaires sont longues par comparaison à celles du système sympathique ; en effet elles vont jusqu'à l'organe effecteur auprès duquel ou dans lequel se trouvent les **ganglions parasympathiques** d'où partent les neurones postsynaptiques courts qui innervent l'organe effecteur.

### ■ Les fibres postganglionnaires du parasympathique libèrent de l'acétylcholine, celles du sympathique de la noradrénaline

Le neurotransmetteur des fibres préganglionnaires sympathiques et parasympathiques est le même ; c'est l'**acétylcholine (ACh)** alors que celui de leurs fibres postganglionnaires est différent. Le neurotransmetteur des fibres postganglionnaires parasympathiques est l'acétylcholine ; ce sont des **fibres cholinergiques**. Celui des fibres postganglionnaires sympathiques est la **noradrénaline** ; ce sont des **fibres adrénergiques**.

Les fibres postganglionnaires du système nerveux autonome ne forment pas de renflement terminal unique comparable à un bouton synaptique. Elles cheminent le long des cellules de l'organe effecteur et portent un chapelet de renflements, les **varicosités**, qui libèrent simultanément le neurotransmetteur dans une région étendue de l'organe effecteur plutôt que sur une seule cellule (● figure 7-1 et ● figure 8-25, p. 234). La libération diffuse du neurotransmetteur et la transmission de tout phénomène électrique de cellule à cellule par des jonctions communicantes (cf. p. 49) dans le cas du muscle cardiaque et de nombreux muscles lisses notamment font que les réponses des effecteurs tendent à être généralisées à un ensemble de cellules voire à tout un organe. (Le mode d'innervation des organes effecteurs par les neurones postganglionnaires du système nerveux autonome est dit « en passant », NdT).

### ■ Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique innervent conjointement de nombreux organes viscéraux

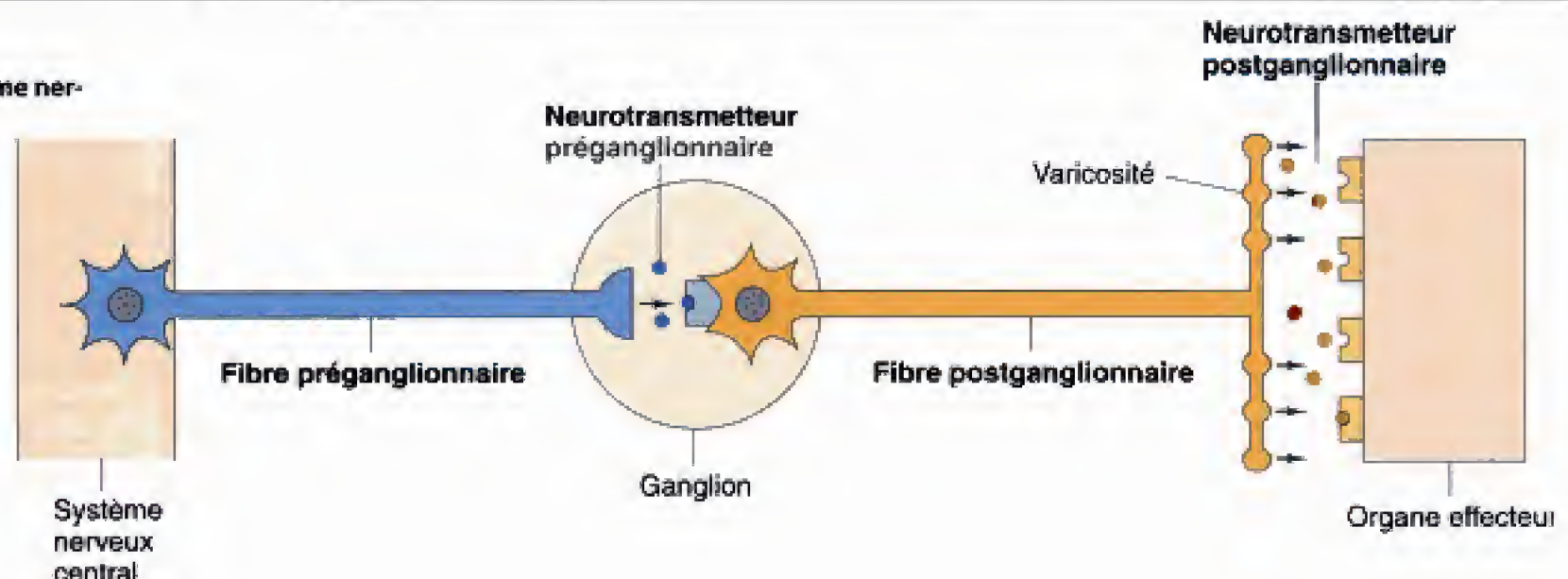
Les informations afférentes en provenance des viscères (organes internes) ne sont pas conscientes en général. De même les activités des viscères telles que la circulation, la digestion, la sudation et le diamètre des pupilles sont contrôlées involontairement par le système nerveux autonome.

La plupart des viscères sont innervés à la fois par le sympathique et le parasympathique (● figure 7-3). Les principaux effets de ces deux systèmes sont résumés dans le ▲ tableau 7-1, p. 189. Les détails des très nombreux effets du système nerveux autonome sont décrits dans les chapitres portant sur les différents organes ; cependant il est dès maintenant possible d'énoncer quelques principes généraux. En général, comme cela se voit dans le tableau, les effets du système sympathique et du système parasympathique sur un organe particulier sont opposés. La stimulation sympathique accélère le cœur, celle du parasympathique le ralentit ; le sympathique ralentit la motricité du tube digestif, le parasympathique l'accélère. Cependant l'activité de certains organes est stimulée, celle d'autres organes est réduite par les deux systèmes.

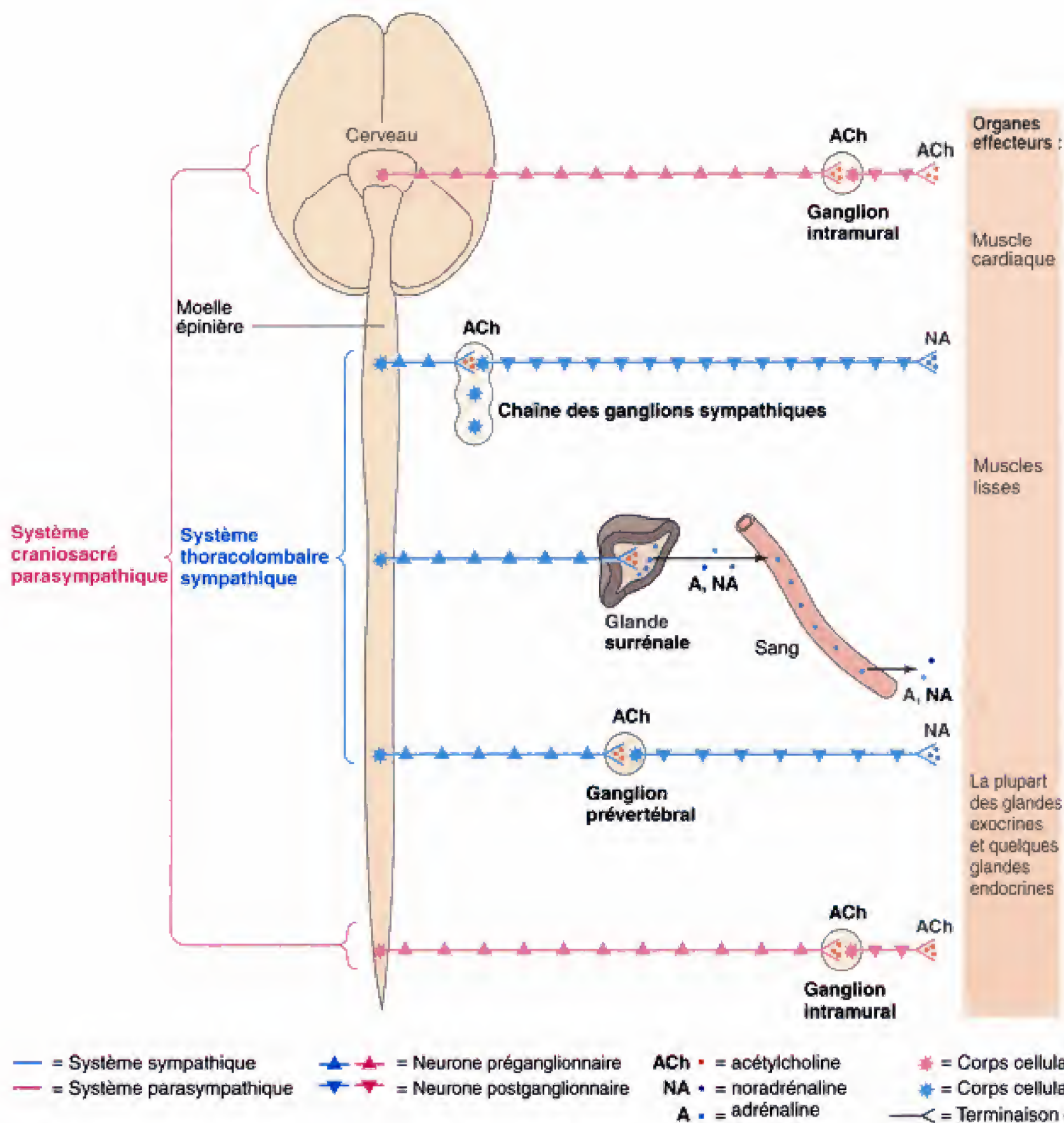
Plutôt que d'apprendre par cœur la liste du ▲ tableau 7-1, mieux vaut s'efforcer de déduire logiquement les effets des deux systèmes d'après les circonstances dans lesquelles chacun d'eux

● FIGURE 7-1

Voie efférente du système nerveux autonome







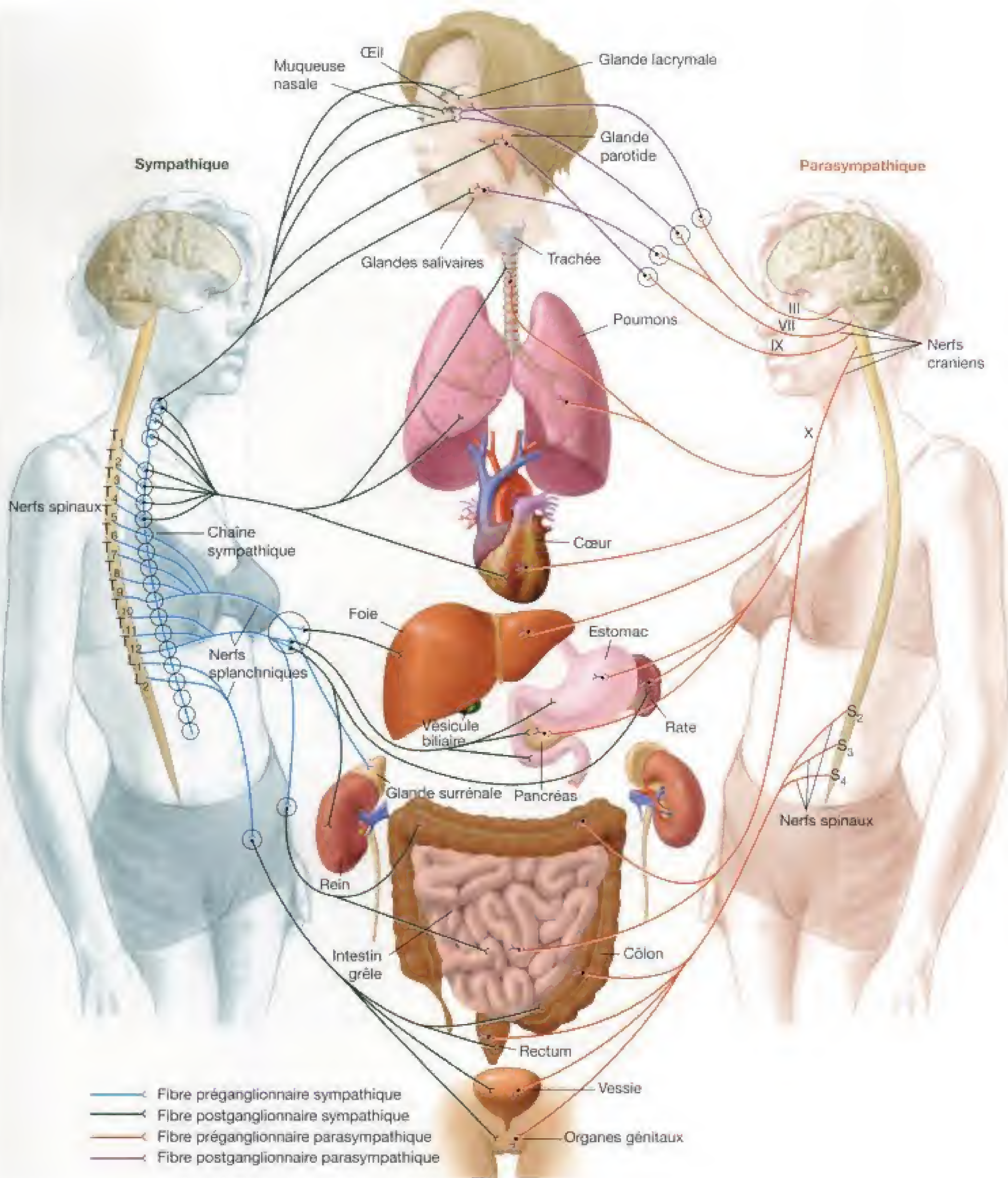
● FIGURE 7-2

**Système nerveux autonome** Le système sympathique, qui naît des régions thoracique et lombaire de la moelle épinière, est fait de courts neurones préganglionnaires cholinergiques (libérant de l'acétylcholine) et de longs neurones postganglionnaires adrénérgiques (libérant de la noradrénaline). Le système parasympathique, qui naît du tronc cérébral et de la région sacrée de la moelle épinière est fait de neurones préganglionnaires longs et de neurones postganglionnaires courts, tous deux cholinergiques. La plupart des organes effecteurs sont innervés par les deux systèmes. La glande surrénale est un ganglion sympathique différencié qui sécrète de l'adrénaline et de la noradrénaline dans le sang.

est prépondérant. Habituellement, il y a une certaine activité des deux systèmes à un moment donné ; en d'autres termes il a des volées de potentiels d'action dans les nerfs sympathiques et parasympathiques allant vers tel ou tel organe. L'activité de base est appelée **tonus**, ou **activité tonique sympathique** ou **parasympathique**. Dans certaines circonstances, l'activité de l'un des systèmes peut être prépondérante. Il y a **dominance sympathique** quand la fréquence des potentiels d'action dans les fibres sym-

pathiques dépasse l'activité tonique tandis que celle des fibres parasympathiques innervant un même organe est moindre qu'elle. C'est l'inverse en cas de **dominance parasympathique**. L'équilibre entre l'activité sympathique et parasympathique peut être modifié localement pour répondre aux besoins spécifiques d'un organe particulier mais il peut aussi se produire une activation globale de l'un des deux systèmes en fonction de la situation dans laquelle se trouve l'organisme. Une décharge généralisée





● FIGURE 7-3

Représentation schématique du système nerveux autonome et des structures qu'il innerve



TABLEAU 7-1

Effets du système nerveux autonome sur différents organes

| ORGANE                         | EFFET DE LA STIMULATION SYMPATHIQUE                                                                                                            | EFFET DE LA STIMULATION PARASYMPATHIQUE                                                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cœur                           | Augmentation de la fréquence et de la force de contraction                                                                                     | Diminution de fréquence, diminution de la force de contraction des oreillettes uniquement.                                                       |
| Vaisseaux sanguins             | Constriction                                                                                                                                   | Dilatation uniquement des vaisseaux du pénis et du clitoris                                                                                      |
| Poumons                        | Dilatation des bronches, Inhibition de la sécrétion du mucus (?)                                                                               | Constriction des bronches<br>Stimulation de la sécrétion de mucus                                                                                |
| Tube digestif                  | Diminution de la motricité,<br>Contraction des sphincters (opposition à la progression du contenu),<br>Inhibition de sécrétions digestives (?) | Augmentation de la motricité,<br>Relâchement des sphincters (facilitation de la progression du contenu),<br>Stimulation de sécrétions digestives |
| Vessie                         | Relâchement                                                                                                                                    | Contraction (évacuation)                                                                                                                         |
| Œil                            | Dilatation de la pupille,<br>Accommodation pour la vision à distance                                                                           | Contraction de la pupille,<br>Accommodation pour la vision de près                                                                               |
| Foie (stocks de glycogène)     | Glycogénolyse (libération de glucose)                                                                                                          | Sans effet                                                                                                                                       |
| Adipocytes (stocks de lipides) | Lipolyse (libération d'acides gras)                                                                                                            | Sans effet                                                                                                                                       |
| Glandes exocrines              |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
| Pancréas                       | Inhibition de la sécrétion exocrine                                                                                                            | Stimulation de la sécrétion exocrine (importance pour la digestion)                                                                              |
| Glandes sudoripares            | Stimulation de la sécrétion de la plupart des glandes sudoripares                                                                              | Stimulation de la sécrétion de certaines glandes sudoripares                                                                                     |
| Glandes salivaires             | Stimulation de la sécrétion de faibles volumes de salive épaisse riche en mucus                                                                | Stimulation de la production de grands volumes de salive riche en enzymes                                                                        |
| Glandes endocrines             |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
| Médulesurrénale                | Stimulation de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline                                                                                   | Sans effet                                                                                                                                       |
| Pancréas endocrine             | Inhibition de la sécrétion d'insuline, stimulation de celle de glucagon                                                                        | Stimulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon                                                                                            |
| Organes génitaux               | Éjaculation ; contractions de l'orgasme dans les deux sexes                                                                                    | Érection causée par la dilatation des vaisseaux du pénis ou du clitoris                                                                          |
| Activité cérébrale             | Vigilance accrue                                                                                                                               | Sans effet                                                                                                                                       |

est essentiellement le fait du sympathique ; sa signification pour l'organisme se comprend quand on prend en compte les circonstances dans lesquelles elle se produit.

#### MOMENTS DE DOMINANCE SYMPATHIQUE

Le système sympathique déclenche un ensemble de réponses qui préparent l'organisme à une activité physique intense en cas de situation stressante ou menaçante. Schématiquement cette réponse prépare à la fuite ou à la lutte. Pensez aux besoins de

l'organisme en pareil cas. Le cœur accélère et sa contraction est plus vigoureuse, la pression artérielle augmente à cause de la vasoconstriction généralisée à l'exception de la vasodilatation des vaisseaux irriguant les muscles squelettiques ce qui favorise l'apport de nutriments et d'oxygène à ceux-ci ; les voies aériennes sont dilatées ce qui facilite le passage de grands débits d'air ; du glycogène et des graisses stockés sont clivés en glucose et acides gras libérés dans le sang. Toutes ces réponses ont pour effet d'apporter aux muscles plus de sang riche en nutriments dans l'anti-



cipation de l'exercice physique intense. De plus, les pupilles se dilatent et les yeux s'adaptent à la vision distante ce qui permet à l'individu de faire une rapide évaluation visuelle de la scène menaçante. La transpiration augmente ce qui prépare à évacuer l'excès de chaleur produit par l'activité physique. Comme les appareils digestif et urinaire ne contribuent pas à la réponse au danger le sympathique en inhibe l'activité.

### MOMENTS DE LA DOMINANCE PARASYMPATHIQUE

Le système parasympathique est dominant en situation calme. En l'absence de menace, l'organisme fait passer au premier plan des activités « ménagères » comme la digestion. C'est ce type d'activité — repos et digestion — que stimule le parasympathique qui, en même temps, s'oppose à celles que favorise le sympathique. Il ne servirait à rien, par exemple, que le cœur batte vite et fort chez un sujet calme au repos.

### AVANTAGES DE L'INNERVATION DOUBLE PAR LE SN AUTONOME

Quel peut être l'avantage de la double innervation d'organes par des fibres antagonistes ? Elle permet le réglage fin de l'activité d'un organe un peu comme le fait d'avoir un accélérateur et un frein permet de contrôler avec précision la marche d'une voiture. En cas d'obstacle imprévu, on peut lever le pied de l'accélérateur mais l'arrêt est plus rapide si l'on freine en même temps. De la même façon à l'interruption d'une situation dangereuse, le cœur qui avait accéléré sous l'effet de la stimulation sympathique ralentit plus vite sous l'effet combiné de la stimulation parasympathique (freiner) et de la diminution de la stimulation sympathique (lever le pied) que si cette dernière était isolée. Il est courant qu'il y ait un certain contrôle réciproque des deux subdivisions du système nerveux autonome ; l'activation de l'une est en général accompagnée par le freinage de l'autre.

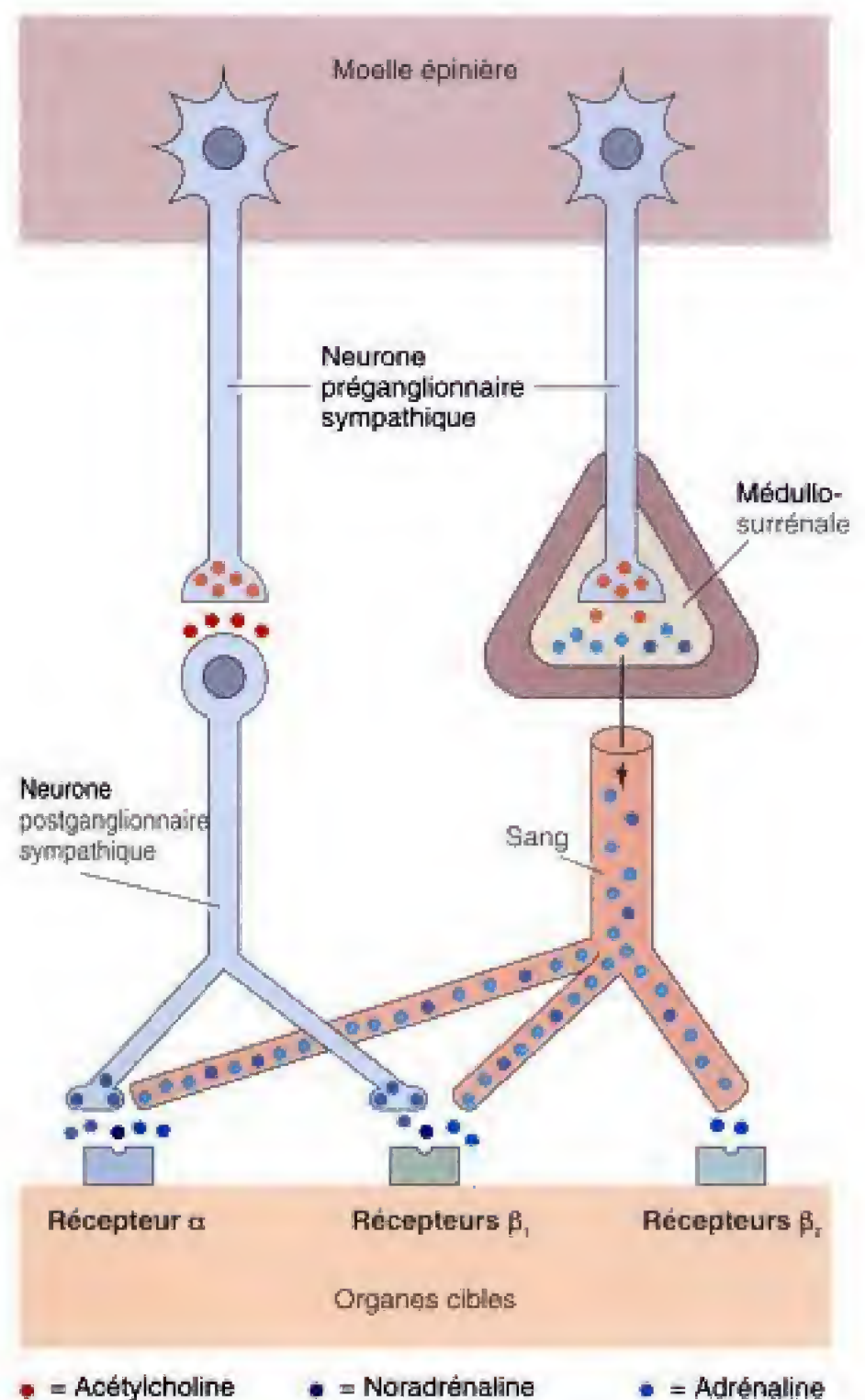
Passons maintenant à la médullosurrénale qui est un composant endocrine unique du système sympathique.

### ■ La médullosurrénale est une partie différenciée du système sympathique

Il y a deux glandes surrénales, chacune au-dessus d'un rein. Ce sont des glandes endocrines comportant une partie externe, la corticosurrénale et une partie interne, la médullosurrénale. La médullosurrénale est un ganglion sympathique modifié d'où ne partent pas de fibres postganglionnaires. Au lieu de cela, elle produit des hormones, qui sont sécrétées dans le sang sous l'effet de la stimulation par des fibres préganglionnaires venues du SNC (● figures 7-2 et 7-4). Il n'est pas surprenant que ces hormones soient identiques ou très proches du neurotransmetteur des neurones sympathiques postganglionnaires. Environ 20 % des hormones sécrétées par la médullosurrénale sont de la noradrénaline et les 80 % restants sont de l'adrénaline qui en est très proche. En règle générale ces hormones renforcent l'activité du système nerveux sympathique.

### ■ À chaque neurotransmetteur du système nerveux autonome correspondent plusieurs types de récepteurs

Du fait que chaque neurotransmetteur du système nerveux autonome et que l'hormone de la médullosurrénale stimulent ou inhibent l'activité de différents tissus, la réponse doit dépendre



● FIGURE 7-4

**Comparaison de la libération et de la liaison aux récepteurs adrénergiques de l'adrénaline et de la noradrénaline.** La noradrénaline est un neuromédiateur des neurones sympathiques postganglionnaires et une hormone sécrétée par la médullosurrénale. L'adrénaline est une hormone sécrétée par la médullosurrénale. Les récepteurs  $\beta_1$  se lient également à l'adrénaline et à la noradrénaline tandis que les récepteurs  $\beta_2$  se lient surtout à l'adrénaline et que les deux classes de récepteurs  $\alpha$  ont une plus grande affinité pour la noradrénaline que pour l'adrénaline.

de la spécialisation des tissus plutôt que de la nature chimique des neurotransmetteurs eux-mêmes. Les cellules effectrices ont



dans leur membrane plasmique des récepteurs protéiques de ces messagers chimiques dont la liaison cause la réponse spécifique du tissu.

## RÉCEPTEURS CHOLINERGIQUES

Il y a deux grands types de récepteurs (cholinergiques) de l'acétylcholine, les *récepteurs muscariniques* et *nicotiniques* qui ont été identifiés à partir des réponses à différents agents chimiques. Les récepteurs nicotiniques sont activés par la nicotine du tabac et les récepteurs muscariniques le sont par le poison d'un champignon, la muscarine. Les récepteurs nicotiniques sont présents sur le corps cellulaire des neurones postganglionnaires dans tous les ganglions du système nerveux autonome. Ils répondent à l'acétylcholine produite par les neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques. Les récepteurs muscariniques sont situés dans la membrane des cellules effectrices (muscle cardiaque, muscles lisses, glandes) et sont stimulés par la liaison de l'acétylcholine libérée par les fibres postganglionnaires du système parasympathique (Au cours d'une période récente, la situation s'est quelque peu compliquée par la mise en évidence de différentes classes de récepteurs muscariniques, NdT).

## RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES

Il y a deux classes principales de récepteurs de l'adrénaline et de la noradrénaline qui sont caractérisés par leur réponse à différentes molécules très proches de ces molécules naturelles. Il s'agit des récepteurs adrénergiques *alpha* ( $\alpha$ ) et *bêta* ( $\beta$ ) eux-mêmes subdivisés en récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Ces récepteurs ne sont pas également répartis sur les cellules effectrices. Les récepteurs  $\beta_2$  fixent préférentiellement l'adrénaline alors que les récepteurs  $\beta_1$  ont sensiblement la même affinité pour l'adrénaline et la noradrénaline et que les deux types de récepteurs  $\alpha$  sont plus sensibles à la noradrénaline qu'à l'adrénaline (● figure 7-4). (Un nouveau type de récepteurs, les récepteurs  $\beta_3$  a été récemment mis en évidence notamment sur les cellules du tissu adipeux, NdT).

L'activation des récepteur  $\alpha_1$  entraîne en général la stimulation de l'organe effecteur, par exemple la contraction du muscle lisse de la paroi des petites artérioles. Les récepteurs  $\alpha_1$  sont présents dans la plupart des tissus cible. L'activation des récepteurs  $\alpha_2$  par contre est inhibitrice ; elle diminue par exemple la contraction du muscle lisse du tube digestif. L'activation des récepteurs  $\beta_1$  présents surtout dans le cœur est également stimulante ; elle accélère le cœur et augmente la force de ses contractions. La réponse à la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  est en général inhibitrice ; par exemple elle est responsable de la dilatation des artérioles et des petites bronches causée par le relâchement du muscle lisse de la paroi de ces structures tubulaires.

## AGONISTES ET ANTAGONISTES DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

On dispose de drogues capables de renforcer ou de réduire spécifiquement les réponses de chaque type de récepteurs. Un *agoniste* se lie au récepteur d'un médiateur chimique comme un neurotransmetteur et cause un effet qui reproduit celui de celui-ci. À l'opposé, un *antagoniste* se lie au récepteur lui-aussi mais bloque la réponse au médiateur chimique par exemple à un neurotransmetteur. Quand un antagoniste se lie à un récepteur, il n'entraîne pas de réponse par lui-même mais en occupant le

récepteur, il empêche la liaison du neurotransmetteur et la réponse à celui-ci.



Certaines de ces molécules ont seulement un intérêt expérimental, d'autres sont des médicaments utiles. Par exemple, l'*atropine* bloque les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques mais est sans effet sur les récepteurs nicotiniques. Comme l'acétylcholine est le neurotransmetteur commun aux neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques, le blocage des récepteurs nicotiniques s'opposerait au fonctionnement des deux subdivisions du système nerveux autonome. En bloquant sélectivement les récepteurs muscariniques l'atropine s'oppose sélectivement à l'action des neurones postganglionnaires parasympathiques et n'influence pas du tout le fonctionnement du système sympathique. On utilise cette propriété pour réduire les sécrétions salivaires et bronchiques afin de limiter le risque d'inhalation de celles-ci au cours de l'anesthésie générale par exemple.

De même, des médicaments dotés d'activité sélective sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  sont employés pour reproduire ou bloquer certains effets du système sympathique. Le *salbutamol* en est un excellent exemple. Il active sélectivement à petites doses les récepteurs adrénergiques  $\beta_2$ , ce qui cause la dilatation des petites bronches et est fort utilisé dans le traitement de l'asthme car il a relativement peu d'effets secondaires sur le cœur où il y a surtout des récepteurs  $\beta_1$ .

## ■ L'activité du système nerveux autonome dépend de nombreuses régions du système nerveux central

Des messages sont envoyés du SNC au muscle cardiaque, au muscle lisse et aux glandes par l'intermédiaire du système nerveux autonome ; quelles sont les régions du SNC en cause ?

- Certains réflexes comme la miction, la défécation et l'érection sont le résultat d'intégration au niveau de la moelle épinière mais sont soumis à un contrôle conscient par des centres nerveux supérieurs.
- Le bulbe rachidien du tronc cérébral est le principal émetteur de messages vers le système nerveux autonome. C'est là que se trouvent des centres contrôlant les fonctions cardiovasculaires, respiratoires et digestives.
- De nombreuses réponses viscérales, somatiques et endocrines qui accompagnent automatiquement différents comportements et états émotionnels sont intégrées et coordonnées dans l'hypothalamus. C'est le cas de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ainsi que de l'hyperventilation qui vont de pair avec la colère ou la peur et qui sont dues à l'action de l'hypothalamus agissant par l'intermédiaire du bulbe rachidien.
- L'activité du système nerveux autonome est aussi influencée par le cortex associatif préfrontal du fait de son rôle dans l'expression des émotions propre à chaque individu. Des réponses comme le fait d'être rouge de honte, ce qui est dû à la dilatation des vaisseaux cutanés de la face, en sont un exemple et dépendent de la voie hypothalamo-bulbaire.

Les principales différences des systèmes sympathique et parasympathique sont résumées dans le ▲ tableau 7-2.



▲ **TABLEAU 7-2**

Caractères distinctifs des systèmes nerveux sympathique et parasympathique

| CARACTÈRE                                                            | SYSTÈME SYMPATHIQUE                                                                                                                                            | SYSTÈME PARASYMPATHIQUE                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Origine des neurones préganglionnaires</b>                        | Moelle épinière thoracique et lombaire                                                                                                                         | Tronc cérébral et moelle épinière sacrée                                                                          |
| <b>Origine des neurones postganglionnaires (siège des ganglions)</b> | Ganglion de la chaîne sympathique (près de la colonne vertébrale) ou ganglions prévertébraux (à mi-distance environ entre la moelle et les organes effecteurs) | Ganglions dans les organes effecteurs ou à leur voisinage                                                         |
| <b>Longueur et type des fibres</b>                                   | Fibre préganglionnaire cholinergique courte<br>Fibre postganglionnaire adrénergique longue                                                                     | Fibre préganglionnaire cholinergique longue<br>Fibre postganglionnaire cholinergique courte                       |
| <b>Organes effecteurs innervés</b>                                   | Muscle cardiaque, la plupart des muscles lisses et des glandes exocrines, quelques glandes endocrines.                                                         | Cœur, la plupart des muscles lisses et des glandes exocrines, quelques glandes endocrines.                        |
| <b>Type de récepteurs des neurotransmetteurs</b>                     | Nicotinique pour le neurotransmetteur préganglionnaire $\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ et $\beta_2$ pour le neurotransmetteur postganglionnaire.           | Nicotinique pour le neurotransmetteur préganglionnaire. Muscarinique pour le neurotransmetteur postganglionnaire. |
| <b>Dominance</b>                                                     | En cas d'urgence comme la fuite ou le combat ; préparation de l'organisme à une activité physique intense                                                      | Au repos au calme ; favorise les activités courantes de l'organisme comme la digestion                            |

## SYSTÈME NERVEUX SOMATIQUE

### ■ Les motoneurones innervent les muscles squelettiques

Les muscles squelettiques sont innervés par les motoneurones dont les axones forment le système nerveux somatique et dont les corps cellulaires sont situés dans la moelle épinière et dans le tronc cérébral pour les nerfs crâniens innervant les muscles squelettiques de la face et du cou. À la différence du système nerveux autonome, dont la voie efférente est faite de deux neurones, l'axone des motoneurones va directement du SNC jusqu'au muscle qu'il innerve. La terminaison du motoneurone libère de l'acétylcholine qui entraîne l'activation et la contraction des fibres musculaires qu'il innerve. Le seul rôle des motoneurones est de stimuler les muscles squelettiques à l'opposé des fibres autonomes qui peuvent soit stimuler soit inhiber leurs effecteurs. L'activité des muscles squelettiques peut toutefois être inhibée ; mais ceci est le fait du SNC par le biais de l'activation de synapses inhibitrices portées par le corps cellulaire et les dendrites des motoneurones d'un ou de plusieurs des muscles concernés.

### ■ Les motoneurones sont la voie finale commune

Le corps et les dendrites des motoneurones sont soumis à l'influence de la convergence de nombreuses terminaisons présynaptiques inhibitrices et excitatrices. Certaines de ces synapses font partie d'arcs réflexes spinaux déclenchés par des récepteurs sensoriels périphériques. D'autres font partie de voies descen-

dantes venues de l'encéphale. Les zones de l'encéphale qui exercent de l'influence sur les mouvements des muscles squelettiques sont les aires motrices du cortex, les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral (cf. p. 120 et p. 223).

Les motoneurones constituent la voie finale commune car c'est la seule voie par laquelle le système nerveux central peut influencer l'activité des muscles squelettiques. Le degré d'activation d'un motoneurone et les commandes qu'il envoie au muscle qu'il innerve dépend de l'ensemble des PPSE et PPSI (cf. p. 88) dont il est le siège et qui ont pour origine des influx de neurones des présynaptiques provenant de diverses régions du SNC.

Le système somatique est sous le contrôle de la volonté ; toutefois de nombreuses activités des muscles squelettiques jouant dans la posture, l'équilibre et des mouvements stéréotypés ne sont pas conscientes. Certes commencer de marcher est une décision volontaire mais l'on n'a pas besoin de commander volontairement l'alternance de contraction et de relâchement des muscles nécessaires ; cette coordination est assurée automatiquement par des centres cérébraux inférieurs.

Les corps cellulaires des motoneurones si importants peuvent être détruits par le virus de la poliomyélite (une affection qui a pratiquement disparu dans les pays riches où la vaccination est généralisée mais qui reste un fléau dans le tiers monde là où les campagnes de vaccination soutenues par l'OMS sont impossibles ou incomplètes, NdT). Le résultat est la paralysie des muscles atteints par le virus.

La sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) est une maladie neuromusculaire fatale de cause inconnue. Cette affection incurable est caractérisée par la dégénérescence et la mort des motoneurones ce qui cause la paralysie progressive et la mort en vu à cinq ans suivant l'apparition des symptômes.



Note clinique



▲ TABLEAU 7-3

Comparaison des systèmes nerveux autonome et somatique

| CARACTÉRISTIQUE                                                      | SYSTÈME NERVEUX AUTONOME                                                                                                                   | SYSTÈME NERVEUX SOMATIQUE                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lieu d'origine                                                       | Tronc cérébral ou moelle épinière                                                                                                          | Moelle épinière et encéphale (tronc cérébral surtout) pour les nerfs crâniens                                                                                  |
| Nombre de neurones entre l'origine dans le SNC et l'organe effecteur | Deux neurones pré- et postganglionnaires                                                                                                   | Un seul motoneurone                                                                                                                                            |
| Organes innervés                                                     | Muscle cardiaque, muscles lisses, glandes exocrines et quelques glandes endocrines                                                         | Muscle squelettique                                                                                                                                            |
| Type d'innervation                                                   | Double innervation de la plupart des effecteurs par le sympathique et le parasympathique ayant dans le cas général des effets antagonistes | Uniquement motrice                                                                                                                                             |
| Neurotransmetteur au niveau de l'organe innervé                      | Acétylcholine pour le parasympathique ou noradrénaline pour le sympathique                                                                 | Acétylcholine seulement                                                                                                                                        |
| Effets sur les organes effecteurs                                    | Stimulation ou inhibition (antagonisme des deux systèmes)                                                                                  | Uniquement stimulation (inhibition volontaire possible par des PPSI d'origine centrale convergeant sur le corps cellulaire et les dendrites des motoneurones). |
| Mode de contrôle                                                     | Contrôle involontaire                                                                                                                      | Soumis au contrôle volontaire mais beaucoup d'activités motrices sont automatiques                                                                             |
| Centres supérieurs ayant un rôle dans le contrôle                    | Moelle épinière, bulbe, hypothalamus, cortex associatif préfrontal                                                                         | Moelle épinière, aires motrices du cortex, noyau de la base, cervelet, tronc cérébral                                                                          |

Nous allons maintenant passer à l'étude de la jonction du motoneurone avec le muscle qu'il innerve. Les propriétés des deux grandes subdivisions du système nerveux efférent, qui ont été exposées dans ce chapitre, sont résumées dans le ▲ tableau 7-3 et les trois variétés de neurones étudiées le sont dans le ▲ tableau 7-4.

### ■ Il y a une liaison chimique entre le motoneurone et les cellules du muscle squelettique dans la jonction neuromusculaire

Un potentiel d'action dans un motoneurone se propage rapidement à partir du corps cellulaire situé dans le SNC le long du gros axone myélinisé (fibre efférente). À l'approche du muscle l'axone se ramifie en de nombreuses branches terminales et perd sa gaine de myéline. Chaque terminaison de l'axone forme une jonction neuromusculaire avec l'une des multiples cellules qui

constituent le muscle (● figure 7-5). Une cellule, ou fibre musculaire, est longue et cylindrique. La terminaison de l'axone forme un renflement terminal qui est logé dans une légère dépression de la surface de la fibre sous-jacente (● figure 7-6) ; la portion de la membrane cellulaire de la fibre musculaire située sous la terminaison axonale est appelée plaque motrice.

### ■ L'acétylcholine est le neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire

La terminaison axonale et la cellule musculaire ne sont pas directement au contact ; comme dans le cas de la synapse entre neurones elles sont séparées par un interstice qui est trop large pour qu'il y ait passage direct de l'activité électrique entre elles. Comme dans la synapse entre neurones (cf p. 85), c'est un messageur chimique qui transmet le signal entre la terminaison du neurone et la cellule musculaire ; ce neurotransmetteur est l'acétylcholine (ACh).



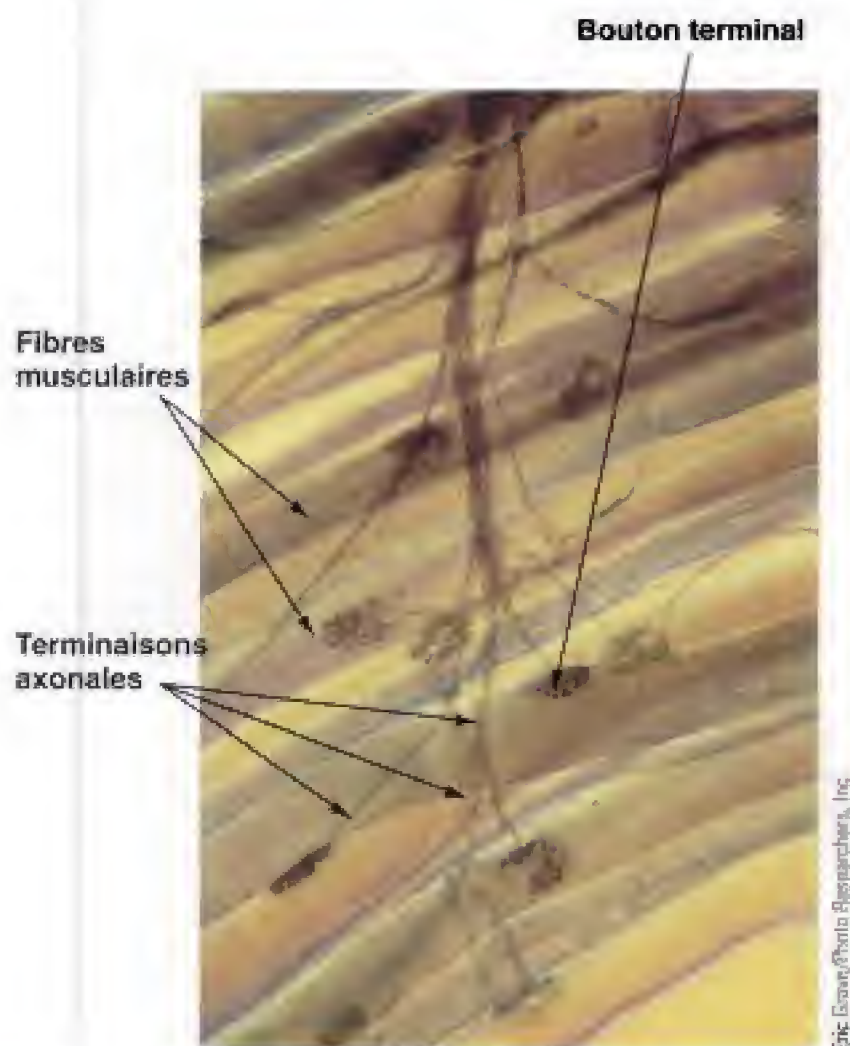
▲ **TABEAU 7-4**

Comparaison des types de neurones

| CARACTÉRISTIQUE                                        | NEURONE AFFÉRENT                                                                                                                                                                                  | NEURONE EFFÉRENT                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                                                                                                                                                                                                   | Système nerveux autonome                                                                                                                                                                               | Système nerveux somatique                                                                                                                            | INTERNEURONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Origine, structure, siège</b>                       | Récepteur à l'extrémité périphérique ; long axone périphérique suivant un nerf périphérique ; corps cellulaire dans le ganglion rachidien ; court axone central pénétrant dans la moelle épinière | Deux neurones en série ; premier neurone, préganglionnaire, issu du SNC et se terminant dans un ganglion ; second neurone, postganglionnaire, issu du ganglion et se terminant sur un organe effecteur | Corps cellulaire du motoneurone dans la moelle ou le tronc cérébral ; long axone suivant un nerf périphérique et se terminant sur l'organe effecteur | Différentes formes ; entièrement situés dans le SNC ; quelques corps cellulaires situés dans l'encéphale prolongés par de longs axones formant des voies descendantes ; d'autres situés dans la moelle et ayant de longs axones formant des voies ascendantes ; d'autres assurant des connexions locales à courte distance |
| <b>Terminaison</b>                                     | Interneurones*                                                                                                                                                                                    | Organes effecteurs : muscle cardiaque, muscles lisses, quelques glandes endocrines                                                                                                                     | Organes effecteurs (muscles squelettiques)                                                                                                           | Autres interneurones et neurones efférents                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rôle</b>                                            | Transport d'informations sur l'environnement extérieur et l'intérieur de l'organisme vers le SNC                                                                                                  | Transport d'instructions d'instructions du SNC aux organes effecteurs                                                                                                                                  | Transport d'instruction du SNC aux muscles squelettiques                                                                                             | Traitement et intégration d'informations afférentes ; production et coordination de réponses efférentes ; responsables de la pensée et des autres activités mentales                                                                                                                                                       |
| <b>Convergence d'entrées sur le corps cellulaire</b>   | Non ; stimulation par le récepteur uniquement                                                                                                                                                     | Oui                                                                                                                                                                                                    | Oui                                                                                                                                                  | Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Effet des entrées sur le neurone</b>                | Activation uniquement par le potentiel récepteur causé par le stimuli si le seuil est atteint)                                                                                                    | Excitation ou inhibition par des PPSE et PPSI du premier neurone ; le seuil doit être atteint pour qu'il y ait un potentiel d'action                                                                   | Excitation ou inhibition par des PPSE et PPSI ; le seuil doit être atteint pour qu'il y ait un potentiel d'action                                    | Excitation ou inhibition par des PPSE et PPSI ; le seuil doit être atteint pour qu'il y ait un potentiel d'action                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Point de départ du potentiel d'action</b>           | Partie excitable de la membrane adjacente au récepteur                                                                                                                                            | Segment initial de l'axone                                                                                                                                                                             | Segment initial de l'axone                                                                                                                           | Segment initial de l'axone                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Divergence des sorties</b>                          | Oui                                                                                                                                                                                               | Oui                                                                                                                                                                                                    | Oui                                                                                                                                                  | Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Effet des sorties sur l'organe où il se termine</b> | Uniquement excitateur                                                                                                                                                                             | Excitation ou inhibition par la fibre postganglionnaire                                                                                                                                                | Excitation uniquement                                                                                                                                | Excitation ou inhibition                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

\*Sauf dans le cas du réflex d'étirement, où les neurones afférents se terminent sur les neurones efférents eux-mêmes.





● FIGURE 7-5

Motoneurone innervant un muscle squelettique. En atteignant le muscle squelettique, le neurone moteur (motoneurone) se ramifie ; chaque ramification forme une jonction avec une seule cellule musculaire (fibre musculaire)

## LIBÉRATION D'ACÉTYLCHOLINE DANS LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Chaque terminaison axonale contient des milliers de vésicules dans lesquelles est stockée l'acétylcholine. L'arrivée du potentiel d'action à la terminaison axonale (étape 1, ● figure 7-6) déclenche l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  dépendant du potentiel (cf. p. 72). Ceci permet la diffusion, dans la terminaison axonale, (étape 2) de  $\text{Ca}^{2+}$  dont la concentration extracellulaire est supérieure ce qui cause l'exocytose de nombreuses vésicules et la libération de l'ACh dans la fente synaptique (étape 3).

## FORMATION DU POTENTIEL DE PLAQUE

L'ACh libérée diffuse à travers la fente et se lie à des sites récepteurs spécifiques de la plaque motrice de la fibre musculaire (étape 4). Ce sont des récepteurs cholinergiques de type nicotinique. La liaison de l'ACh aux récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques de la plaque motrice. Par ces canaux passent des cations ( $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ ) mais pas d'anions (étape 5). Comme la perméabilité de la membrane de la plaque motrice est sensiblement la même pour  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  une fois ces canaux ouverts, le déplacement de ces ions dépend de leur gradient électrochimique. Au potentiel de repos, la force motrice est beaucoup plus

grande pour  $\text{Na}^+$  que pour  $\text{K}^+$  puisque le potentiel de repos est proche du potentiel d'équilibre de  $\text{K}^+$ . Les deux gradients chimique et électrique de  $\text{Na}^+$  sont dirigés vers l'intérieur tandis que le gradient de concentration de  $\text{K}^+$ , dirigé vers l'extérieur est presque contrebalancé par le gradient électrique opposé. Par conséquent quand l'ACh déclenche l'ouverture de ces canaux, il entre beaucoup plus de  $\text{Na}^+$  qu'il ne sort de  $\text{K}^+$  d'où la dépolarisation de la plaque motrice. C'est un potentiel graduel appelé potentiel de plaque analogue d'un PPSE (potentiel post-synaptique excitateur ; cf. p. 87) à ceci près qu'il est beaucoup plus grand.

## DÉPART DU POTENTIEL D'ACTION

La plaque motrice elle-même n'a pas de seuil de potentiel de sorte qu'elle ne peut pas être le point de départ du potentiel d'action. Cependant le potentiel de plaque cause un potentiel d'action dans le reste de la fibre musculaire de la façon suivante. La jonction neuromusculaire est située habituellement à mi-longueur de la longue fibre musculaire cylindrique. Quand il y a un potentiel de plaque, des courants locaux s'établissent entre la plaque dépolarisée et les régions voisines de la membrane cellulaire dans les deux directions (étape 6) ce qui ouvre des canaux  $\text{Na}^+$  dépendant du voltage, et dépolarisent jusqu'au seuil les deux régions adjacentes (étape 7). Le potentiel d'action qui s'ensuit se propage à toute la membrane de la fibre par contiguïté (étape 8) (cf. p. 80) ; à partir de la plaque motrice, il gagne les deux extrémités de la fibre. Le potentiel d'action est responsable de la contraction de celle-ci. C'est donc le potentiel d'action du motoneurone qui, par l'intermédiaire de l'ACh, est à l'origine de celui de la fibre musculaire et de la contraction de celle-ci.

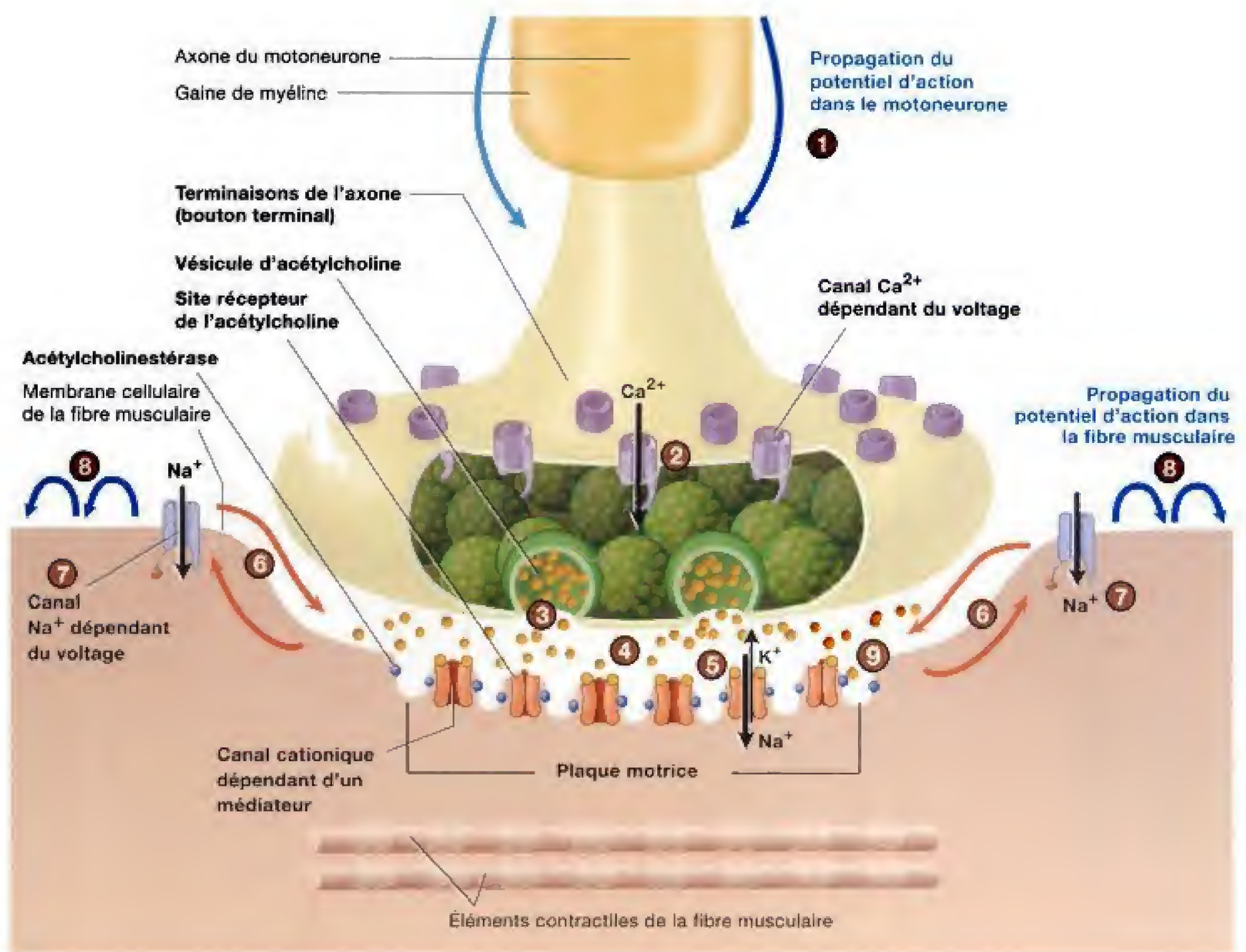
À la différence de ce qui se passe dans la transmission synaptique, le potentiel de plaque est normalement suffisant pour causer un potentiel d'action dans la fibre musculaire. La transmission dans la jonction neuromusculaire est donc au coup par coup ; le potentiel d'action du nerf entraîne le potentiel d'action de la cellule musculaire. La comparaison de la jonction neuromusculaire avec les synapses se trouve dans le ▲ tableau 7-5.

## ■ L'acétylcholinestérase met fin à l'action de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire

Pour qu'il y ait exécution de mouvements efficaces l'activité électrique et la contraction résultante de la fibre déclenchées par le potentiel d'action du motoneurone doivent cesser dès que le motoneurone n'envoie plus de signaux. L'activité électrique de la fibre musculaire est interrompue grâce à l'acétylcholinestérase (AChE), un enzyme spécial de la plaque motrice qui inactive l'ACh.

Par suite de la diffusion, beaucoup des molécules d'ACh libérées atteignent les récepteurs situés à la surface de la plaque motrice et se lient à eux. Cependant quelques unes se lient à l'AChE qui est aussi à la surface de la plaque. Étant rapidement inactivée, cette ACh ne contribue pas au potentiel de plaque. L'ACh qui s'est liée à son récepteur n'y reste que pendant un temps très court (environ 1 milliardième de seconde) avant de s'en détacher. Certaines des molécules d'ACh ainsi détachées se lient à nouveau à des récepteurs ce qui maintient des canaux ouverts, mais d'autres entrent en contact de façon aléatoire avec l'AChE et sont inactivées (étape 9). La répétition de ce phénomène est responsable de l'inactivation de plus en plus d'ACh





- 1** Le potentiel d'action du motoneurone atteint la terminaison axonale (bouton terminal).
- 2** Dans le bouton terminal, le potentiel d'action déclenche l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  dépendant du voltage et l'entrée consécutive de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le bouton terminal).
- 3**  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche la libération par exocytose d'acétylcholine par un certain nombre de vésicules
- 4** L'acétylcholine diffuse dans l'espace séparant les cellules nerveuses et musculaires et se lie à ses récepteurs spécifiques de la plaque motrice de la membrane cellulaire de la cellule musculaire
- 5** Cette liaison entraîne l'ouverture de canaux cationiques ce qui cause l'entrée relativement importante de  $\text{Na}^{+}$  dans la cellule musculaire et une moindre sortie de  $\text{K}^{+}$ .
- 6** La conséquence est un potentiel de plaque. Des courants locaux naissent entre la plaque motrice dépolarisée et la membrane contiguë.
- 7** Ce courant local cause l'ouverture de canaux  $\text{Na}^{+}$  dépendant du voltage dans la membrane contiguë.
- 8** L'entrée résultante de  $\text{Na}^{+}$  abaisse le potentiel jusqu'au seuil d'où la naissance d'un potentiel d'action qui se propage à toute la fibre musculaire.
- 9** L'acétylcholine est ensuite détruite par l'acétylcholinestérase, un enzyme de la membrane de la plaque motrice, ce qui cause la fin de la réponse de la cellule musculaire.

#### ● FIGURE 7-6

Étapes du fonctionnement de la jonction neuromusculaire



▲ **TABEAU 7-5**

Comparaison entre synapse et jonction neuromusculaire

## RESSEMBLANCES

Constituées de deux cellules excitables séparées par une fente étroite qui empêche la transmission directe de l'activité électrique entre elles.

Stockage dans les terminaisons axonales d'un messenger chimique (neurotransmetteur) libéré par exocytose de vésicules de stockage sous l'effet de  $\text{Ca}^{2+}$  quand un potentiel d'action atteint la terminaison.

La liaison du neurotransmetteur aux sites récepteurs de la cellule sous-jacente aux terminaisons axonales ouvre des canaux spécifiques de la membrane sous-jacente ce qui permet des déplacements ioniques qui modifient son potentiel de membrane.

La variation résultante du potentiel de membrane est un potentiel graduel

## DIFFÉRENCES

La synapse est la jonction entre deux neurones. La jonction neuromusculaire est faite d'un motoneurone et d'une fibre de muscle squelettique.

Transmission au coup par coup du potentiel d'action dans la jonction neuromusculaire tandis qu'un potentiel d'action du neurone présynaptique ne peut pas, à lui seul, déclencher un potentiel d'action du neurone postsynaptique. Celui-ci se produit seulement s'il y a sommation de PPSEs amenant sa membrane au seuil.

La jonction neuromusculaire est toujours excitatrice (potentiel de plaque) ; il y a des synapses excitatrices (PPSE) et inhibitrices (PPSI).

L'inhibition du muscle squelettique n'est jamais due à la jonction neuromusculaire ; elle ne peut se produire que par l'action du SNC par l'intermédiaire de PPSIs au niveau des dendrites et du corps cellulaires des motoneurones.

jusqu'à ce qu'il n'y en ait pratiquement plus dans la fente synaptique, soit quelques millisecondes après sa libération. L'élimination de l'ACh met fin au potentiel de plaque et la membrane revient au potentiel de repos. Le muscle peut alors se relâcher. Si la contraction doit se prolonger pour la poursuite du mouvement un nouveau potentiel d'action du motoneurone cause la libération supplémentaire d'ACh ce qui entretient le processus contractile. C'est en supprimant l'ACh cause de la contraction que l'AChE permet soit le relâchement (s'il n'y a plus de libération d'ACh) ou la poursuite de la contraction (en cas de libération de plus d'ACh) selon le type de mouvement désiré.

## ■ La jonction neuromusculaire est vulnérable à certains agents chimiques et à certaines maladies



**Note clinique** Certaines substances chimiques et certaines maladies perturbent la jonction neuromusculaire en agissant en différents endroits du processus de transmission. Deux toxines bien connues, celle du **venin de la veuve noire** et la **toxine botulique** perturbent de façon opposée la libération d'ACh.

### LE VENIN DE LA VEUVE NOIRE CAUSE LA LIBÉRATION EXPLOSIVE D'ACH

L'effet létal du venin de la veuve noire est dû la libération massive d'ACh stockée dans les vésicules de sécrétion non seulement dans la plaque motrice mais aussi dans les autres synapses cholinergiques. Tous les effecteurs correspondants sont le siège de dépolarisation durable dont l'effet le plus néfaste est l'arrêt de la ventilation. En effet celle-ci est due à l'alternance de contraction et de relâchement de muscles squelettiques, du diaphragme

notamment. La paralysie respiratoire résulte de la dépolarisation durable du diaphragme. Pendant le **blocage de la dépolarisation** les canaux à porte  $\text{Na}^+$  dépendant du potentiel sont figés dans l'état inactif (cf. p. 76) ce qui empêche l'apparition de nouveaux potentiels d'action et par conséquent de contractions du diaphragme d'où l'arrêt de la ventilation.

### LA TOXINE BOTULIQUE BLOQUE LA LIBÉRATION D'ACH

Au contraire, la toxine botulique est mortelle parce qu'elle s'oppose à la libération d'ACh par les terminaisons du motoneurone causée par le potentiel d'action. C'est la toxine du *Clostridium botulinum* qui est responsable du botulisme une forme d'empoisonnement d'origine alimentaire qui est le plus souvent due à l'ingestion de conserves avariées contaminées par la bactérie qui s'y multiplie et libère sa toxine. L'ingestion de la toxine empêche la réponse des muscles squelettiques au potentiel d'action La mort est due à l'insuffisance respiratoire causée par l'impossibilité de contraction du diaphragme. La toxine botulique est un poison très puissant ; l'ingestion de moins de 0,0001 mg peut tuer un adulte (cf. l'encadré, ■ En plus de l'essentiel, pour apprendre un nouvel épisode dans l'histoire de la toxine botulique)

### LE CURARE BLOQUE L'ACTION DE L'ACH SUR LES RÉCEPTEURS

D'autres substances chimiques perturbent le fonctionnement de la jonction neuromusculaire en bloquant les effets de l'ACh libérée. L'exemple le mieux connu est le curare qui se lie aux récepteurs de l'ACh de la plaque motrice de façon réversible. Mais le curare ne modifie pas la perméabilité de la membrane comme le fait l'ACh et n'est pas inactivé par l'AChE. Quand le curare occupe les récepteurs, l'ACh ne peut pas se lier à eux ce qui



La puissante toxine produite par *Clostridium botulinum* cause le botulisme mortel d'origine alimentaire. Cependant ce poison létal a été mis à profit pour traiter des mouvements anormaux particuliers et, plus récemment, pour le traitement des rides en chirurgie esthétique.

Au cours des dernières années, la toxine botulique, mise sur le marché à dose thérapeutique sous le nom de **Botox**, a permis le soulagement appréciable de maladies neuromusculaires douloureuses invalidantes appelées collectivement **dystonies**. Ces affections sont caractérisées par des spasmes (contractions musculaires excessives, durables et involontaires) qui entraînent des contorsions ou des postures anormales selon le territoire atteint. Par exemple, le spasme des muscles du cou entraîne la torsion du cou avec inclinaison latérale de la tête ou **torticolis spasmodique** (du latin *tortus*, tordu et *collum*, cou) la plus commune des dystonies. On pense qu'il s'agit de l'insuffisance des influx inhibiteurs par rapport aux influx excitateurs atteignant les motoneurones innervant les muscles, mais la raison d'un tel déséquilibre est inconnue. La conséquence de l'activation excessive des motoneurones est la contraction prolongée, invalidante des muscles qu'ils

innervent. Heureusement, l'injection d'une minime quantité de toxine botulique dans le muscle atteint cause la paralysie incomplète et réversible de celui-ci. La toxine botulique interfère avec la libération d'acétylcholine — le messager chimique causant la contraction musculaire — dans les jonctions neuromusculaires du muscle traité. Le but recherché est d'injecter juste ce qu'il faut de toxine botulique pour atténuer la contraction spasmodique gênante sans pour autant supprimer les mouvements normaux nécessaires de la vie courante. Cette dose est très inférieure à la quantité de toxine qui causerait tout au plus des symptômes même mineurs de botulisme. La toxine botulique est finalement éliminée de sorte que son effet relaxant disparaît au bout de trois à six mois, délai au terme duquel le traitement doit être renouvelé.

La première dystonie pour laquelle le traitement par la toxine botulique a été admis est le **blépharospasme** (du grec *blespharon* : paupière) dans lequel la contraction durable et involontaire des muscles situés autour de l'œil cause la fermeture continue des paupières.

La potentialité de la toxine botulique comme alternative à la chirurgie esthétique a été la découverte fortuite par les médecins que son injection dans le traitement du

blépharospasme réduisait les rides dans la région traitée. De fait les rides du front, la patte d'oie et les sillons de la face sont dus au fait que les muscles peauciers sont devenus hyperactifs et contractés en permanence en raison de la répétition pendant de longues années des mêmes mimiques. En relâchant ces muscles, la toxine botulique fait disparaître temporairement ces rides dues à l'âge. Leur traitement par le botox est autorisé et est une excellente alternative au « lifting » par chirurgie esthétique. Cependant, de même que dans le traitement des dystonies, l'injection doit être répétée tous les trois à six mois pour que le résultat désiré persiste. De plus le botox est inactif contre les ridules multiples qui sont la conséquence d'années d'exposition excessive au soleil car elles sont causées par des altérations de la peau et non pas par des contractions musculaires.

ouvrirait les canaux et causerait les mouvements ioniques et le potentiel de plaque. Par conséquent il ne peut pas se produire de potentiel d'action ; il y a donc paralysie musculaire. Si la quantité de curare est suffisante pour bloquer de nombreux sites récepteurs de l'ACh, le diaphragme est paralysé et le sujet meurt d'asphyxie. (Le curare a servi longtemps à empoisonner les pointes de flèche. Des produits analogues au curare sont couramment utilisés au cours d'interventions chirurgicales pour obtenir un bon relâchement musculaire. Il est nécessaire de mettre le sujet sous assistance ventilatoire jusqu'à ce que l'effet du médicament ait disparu).

### LA MYASTHÉNIE INACTIVE LES SITES RÉCEPTEURS DE L'ACH

Une maladie de la jonction neuromusculaire est la myasthénie, une affection caractérisée par une extrême fatigabilité musculaire (du grec *mus*, muscle et *astheneia*, faiblesse). C'est une maladie auto-immune (immunisation contre le soi) dans laquelle l'organisme produit par erreur des anticorps contre les récepteurs de l'ACh de ses propres plaques motrices. De ce fait, une grande partie de l'ACh libérée par les motoneurones ne trouve pas de récepteurs auxquels se lier et est détruite par l'AChE avant d'avoir pu produire de potentiel de plaque.

### LES ORGANOPHOSPHORÉS S'OPPOSENT À L'INACTIVATION DE L'ACH

Les organophosphorés, un groupe de substances chimiques, modifient autrement le fonctionnement de la jonction neuro-

musculaire ; ils s'opposent de façon irréversible à l'activité de l'AChE. L'inhibition de l'AChE, s'oppose à la dégradation de l'ACh. La mort causée par les organophosphorés est elle aussi due à la paralysie respiratoire mais dans ce cas parce que le diaphragme ne peut pas se repolariser et revenir à l'état de repos avant de se contracter à nouveau pour assurer l'apport d'air frais. Ces substances toxiques se trouvent dans certains pesticides et dans des gaz de combat.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Le système nerveux contrôle avec le système endocrinien, l'autre grand système régulateur de l'organisme, la plupart des activités des muscles et des glandes. Alors que les voies afférentes du système nerveux périphérique détectent et transmettent au système nerveux central (SNC) des signaux à traiter qui lui permettent de prendre des décisions, les voies efférentes transmettent les directives du SNC aux organes effecteurs, notamment muscles et glandes, qui exécutent les réponses voulues. Une bonne part de ces directives a trait à l'homéostasie.

Le système nerveux autonome, qui comporte les voies efférentes destinées aux muscles lisses, au muscle cardiaque et à la plupart des glandes, a un rôle fondamental dans toute une série d'activités à visée homéostatique comme :



- La régulation de la pression artérielle
- Le contrôle de la sécrétion des sucs digestifs et des contractions des muscles lisses du tube digestif nécessaires au brassage du bol alimentaire avec ces sucs.
- Le contrôle de la sudation pour les besoins de la régulation de la température du corps.

Le système nerveux somatique, ensemble des voies efférentes innervant les muscles squelettiques, commande les contractions des muscles et contribue en un certain sens à l'homéostasie en commandant les activités suivantes :

- Les contractions des muscles squelettiques qui permettent à l'organisme de se mouvoir dans l'environnement et contribuent à

l'homéostasie en permettant la recherche de nourriture et l'évitement du danger.

- Les contractions des muscles squelettiques responsables de la ventilation pulmonaire grâce à quoi la concentration d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans l'organisme est maintenue à un niveau approprié.
- Le frisson qui est une activité importante des muscles squelettiques pour le maintien de la température du corps.

Enfin, les muscles squelettiques permettent de nombreux types d'activité qui n'ont pas pour but le maintien de la stabilité du milieu intérieur mais enrichissent l'existence et contribuent à la vie sociale.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (p. 185)

- Le SNC contrôle les muscles et les glandes en leur transmettant des instructions par l'intermédiaire des voies efférentes du système nerveux périphérique.
- Il y a deux types de voies efférentes : le système nerveux autonome, qui est indépendant du contrôle volontaire et innerve le cœur, les muscles lisses, la plupart des glandes exocrines et quelques glandes endocrines, et le système nerveux somatique qui est soumis au contrôle volontaire et innerve les muscles squelettiques (tableau 7-3, p. 193).

### Système nerveux autonome (pp. 185-192)

- Le système nerveux autonome est constitué par les deux systèmes sympathique et parasympathique (cf. figures 7-2 et 7-3 et tableaux 7-1 et 7-2)
- Les voies efférentes du système nerveux autonome sont faites de deux neurones en série. Les neurones préganglionnaires ont leur origine dans le SNC et établissent des synapses dans des ganglions situés en dehors du SNC avec le corps cellulaire des neurones postganglionnaires qui vont jusqu'aux organes effecteurs (cf. figures 7-1 et 7-2 et tableau 7-4).
- Le neurotransmetteur de tous les neurones préganglionnaires et des neurones postganglionnaires parasympathiques est l'acétylcholine, celui des neurones postganglionnaires sympathiques est la noradrénaline (cf. figure 7-2 et tableau 7-2).
- Le même neurotransmetteur cause des effets différents dans différents tissus. La réponse dépend de la spécialisation des cellules des tissus plutôt que des propriétés du messenger chimique.
- Les tissus innervés par le système nerveux autonome ont un ou plusieurs types de récepteurs pour les neurotransmetteurs des neurones postganglionnaires. Les récepteurs cholinergiques comportent les récepteurs nicotiniques et muscariniques ; les récepteurs adrénergiques comportent les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  et  $\beta_1$  et  $\beta_2$  (cf. figure 7-4 et tableau 7-2).
- Un neurone postganglionnaire donné peut activer ou inhiber un organe innervé (cf. tableau 7-1).
- La plupart des viscères sont innervés par des fibres sympathiques et parasympathiques qui exercent en général un effet opposé sur un organe particulier. Cette double innervation permet le réglage précis de l'activité d'un organe (cf. figure 7-3 et tableau 7-1).

- Le sympathique est dominant dans les situations stressantes et d'urgence et favorise des réponses qui préparent l'organisme à une activité physique intense, par exemple en vue de la lutte ou de la fuite. Le parasympathique est dominant au repos, dans les situations calmes et favorise les activités de base comme la digestion (cf. tableaux 7-1 et 7-2)

### Système nerveux somatique (pp. 192-198)

- Le système nerveux somatique est constitué par les motoneurones dont l'origine est dans la moelle épinière et les noyaux moteurs des crâniens et dont les axones se terminent sur les muscles squelettiques.
- L'acétylcholine, neurotransmetteur des motoneurones, entraîne la contraction des muscles.
- Les motoneurones sont la voie finale commune par laquelle diverses régions du SNC contrôlent l'activité des muscles squelettiques.
- Chaque terminaison axonale d'un motoneurone forme une jonction neuromusculaire avec une seule cellule (fibre) musculaire (cf. figure 7-5)
- Comme il n'y a pas de contact direct entre ces structures, le signal nerveux passe de la fibre nerveuse à la fibre musculaire par l'intermédiaire d'un messenger chimique, l'acétylcholine (ACh) (cf. figure 7-6).
- Le potentiel d'action du motoneurone déclenche la libération par les transmissions oxonales de l'ACh des vésicules dans lesquelles elle est stockée. L'ACh diffuse dans l'espace séparant le nerf de la fibre et se lie à des récepteurs spécialisés de la plaque motrice, région différenciée de la membrane de la fibre musculaire. La liaison de l'ACh aux récepteurs entraîne l'ouverture de canaux ioniques spécifiques de la plaque motrice et les flux d'ions qui en résultent dépolarisent celle-ci ; c'est le potentiel de plaque.
- Des courants locaux entre cette région dépolarisée et les zones adjacentes de la membrane de la cellule musculaire dépolarisent à leur tour celles-ci jusqu'au seuil ce qui donne naissance à un potentiel d'action qui se propage d'un bout à l'autre de la fibre musculaire.
- Le potentiel d'action déclenche la contraction du muscle.
- L'acétylcholinestérase de la plaque motrice inactive l'acétylcholine, mettant ainsi fin au potentiel de plaque et au potentiel d'action (cf. figure 7-6).



## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (réponses p. A-40)

1. Vrai ou faux Les neurones préganglionnaires sympathiques naissent dans la moelle épinière thoracique et lombaire.
2. Vrai ou faux. Les potentiels d'action sont transmis au coup par coup dans la jonction neuromusculaire et dans les synapses.
3. Le système nerveux sympathique
  - a. est toujours excitateur
  - b. innerve seulement des tissus protégeant l'organisme contre les dangers du monde extérieur
  - c. a de courtes fibres préganglionnaires et de longues fibres postganglionnaires
  - d. fait partie des voies afférentes du système nerveux périphérique
  - e. fait partie du système nerveux somatique
4. L'acétylcholinestérase
  - a. est stockée dans des vésicules de la terminaison du motoneurone
  - b. se lie aux récepteurs de la plaque motrice pour déclencher le potentiel d'action
  - c. est inhibée par les organophosphorés
  - d. est le neurotransmetteur chimique de la jonction neuromusculaire
  - e. paralyse les muscles squelettiques en se liant fortement aux récepteurs de l'acétylcholine
5. Les deux subdivisions du système nerveux autonome sont le système nerveux \_\_\_\_\_, qui est dominant dans les situations de type fuite ou lutte, et le système nerveux \_\_\_\_\_, qui est dominant dans les situations calmes
6. La \_\_\_\_\_ est un ganglion sympathique différencié d'où ne partent pas de fibres postganglionnaires et qui sécrète dans le sang des hormones identiques ou très proches du neurotransmetteur postganglionnaire sympathique.
7. Choisir la réponse a ou b pour identifier le neurotransmetteur décrit :
  - (a) acétylcholine
  - (b) noradrénaline
- \_\_\_\_\_ 1. sécrétée par toutes les fibres préganglionnaires
- \_\_\_\_\_ 2. sécrétée par les fibres postganglionnaires sympathiques
- \_\_\_\_\_ 3. sécrétée par les fibres postganglionnaires parasympathiques
- \_\_\_\_\_ 4. sécrétée par la médullosurrénale
- \_\_\_\_\_ 5. sécrétée par les motoneurones
- \_\_\_\_\_ 6. se lie aux récepteurs nicotiniques et muscariniques
- \_\_\_\_\_ 7. se lie aux récepteurs  $\alpha$  ou  $\beta$ .
8. Choisir la réponse a ou b pour indiquer quel type de sortie efférente est décrite :
  - (a) caractéristique du système nerveux somatique
  - (b) caractéristique du système nerveux autonome.
- \_\_\_\_\_ 1. deux neurones en série
- \_\_\_\_\_ 2. innervation du muscle cardiaque, des muscles lisses et de nombreuses glandes
- \_\_\_\_\_ 3. innervation des muscles squelettiques
- \_\_\_\_\_ 4. axones des motoneurones
- \_\_\_\_\_ 5. stimulation ou inhibition des organes effecteurs
- \_\_\_\_\_ 6. double innervation des organes effecteurs
- \_\_\_\_\_ 7. uniquement excitateur de l'effecteur.

### Questions rédactionnelles

1. Établir la distinction entre les fibres pré- et postganglionnaires.
2. Quel est l'avantage de la double innervation par le système nerveux autonome de nombreux organes ?
3. Donner les caractères distinctifs des récepteurs nicotiniques, muscariniques,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  et  $\beta 2$ .
4. Quelles régions du SNC contrôlent les sorties du système nerveux autonome ?
5. Pourquoi les motoneurones sont-ils appelés la voie finale commune ?
6. Décrire la séquence d'événements qui ont lieu dans une jonction neuromusculaire stimulée.
7. Discuter les effets sur la jonction neuromusculaire du venin de la veuve noire, de la toxine botulique, du curare, de la myasthénie et des organophosphorés.

## SUJETS DE RÉFLEXION

### (Explications p. A-40)

1. Expliquer pourquoi l'adrénaline qui cause la constriction des artéioles, réduisant ainsi leur calibre, est souvent injectée en même temps qu'un anesthésique local.
2. La contraction des muscles squelettiques est-elle affectée par l'atropine ? Justifier votre réponse
3. Sachant que l'on peut contrôler volontairement l'évacuation de la vessie en contractant ou en relâchant le sphincter urétral externe qui garde la sortie de la vessie, en déduire de quel type de muscle s'agit-il et par quelle voie efférente est-il innervé ?
4. Le venin de certains serpents contient de l' $\alpha$ -bungarotoxine qui se lie de façon durable aux récepteurs à l'acétylcholine des plaques motrices. Quels sont les troubles qui en résultent ?
5. Expliquer pourquoi la destruction des motoneurones par le poliovirus ou la sclérose latérale amyotrophique peut-elle être mortelle.



## FAIT CLINIQUE

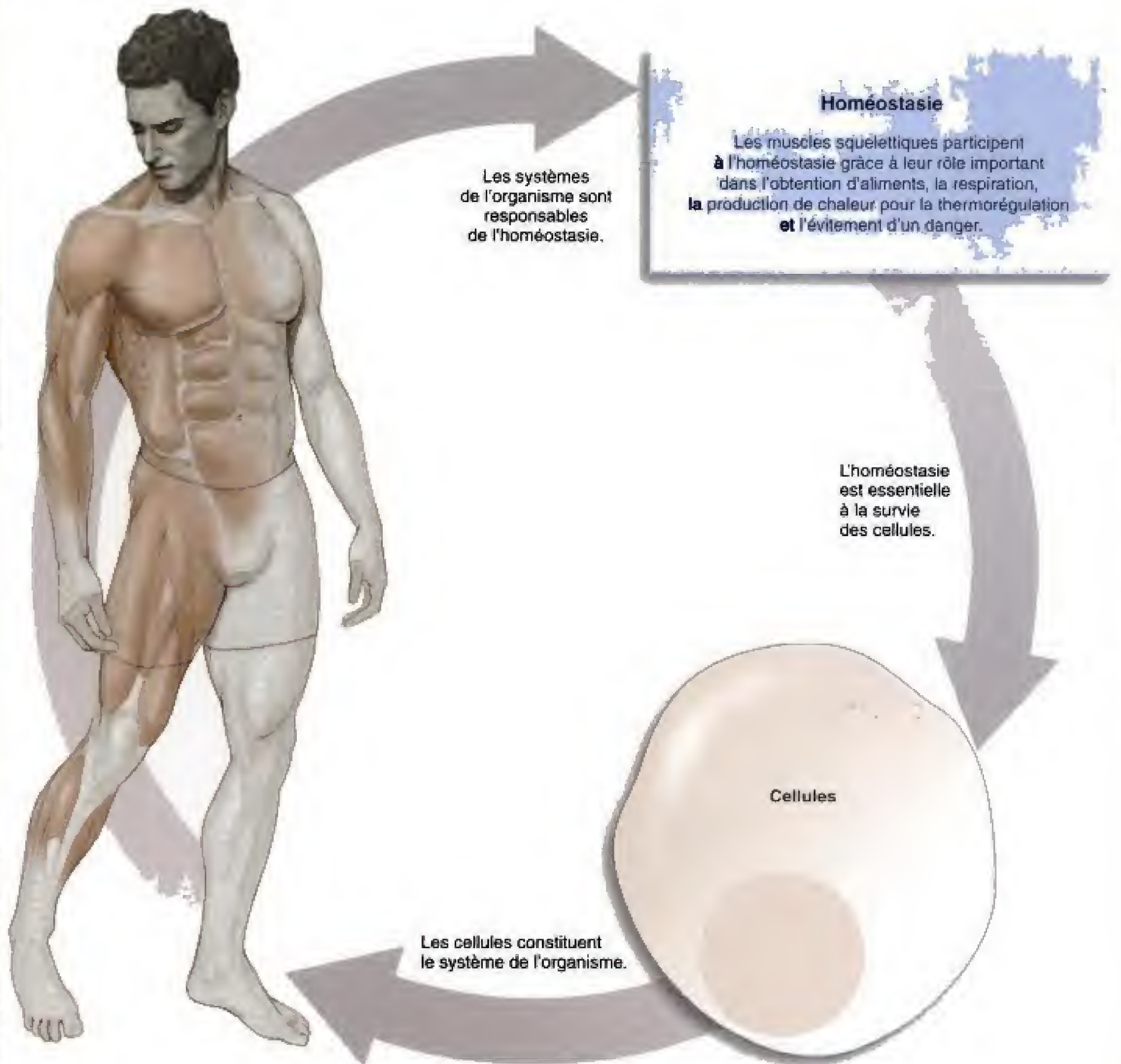
### (Explications p A-41)

M ..... se plaint de douleur thoracique en montant l'escalier ou en jouant au tennis mais n'a pas de symptômes au repos. Le diagnostic porté est celui d'angine de poitrine (du latin *angina*, angoisse) une douleur d'origine cardiaque qui survient quand l'apport de sang au muscle cardiaque est insuffisant pour satisfaire ses besoins en oxygène. Cette affection est dans l'immense majorité des cas due à la sténose (du grec *stenos*, étroit) par des dépôts de cholestérol de vaisseaux nourriciers (les artères coronaires) du cœur. La majorité des sujets souffrant de la maladie coronarienne n'ont pas de douleur au

repos mais ont des accès douloureux quand les besoins en oxygène du muscle cardiaque augmentent durant l'exercice physique ou à l'occasion d'une situation stressante durant laquelle l'activité sympathique augmente. M..... est immédiatement soulagé par la prise d'un vasodilatateur comme la nitroglycérine qui relâche le muscle lisse de la paroi des vaisseaux sténosés ce qui les dilate et permet l'augmentation du débit de sang qui y passe. Comme traitement prolongé, le cardiologue recommande la prise régulière de bloqueurs des récepteurs  $\beta_1$  - Expliquez pourquoi.



## Système musculaire



Les **muscles** sont spécialisés dans la contraction. Les **muscles squelettiques** sont fixés au squelette. Leur contraction fait se déplacer les os auxquels ils sont fixés, ce qui donne lieu aux diverses activités motrices de l'organisme. Certains muscles squelettiques, ceux qui permettent de se procurer, de mâcher et d'avaler les aliments et les muscles grâce auxquels nous respirons, contribuent à l'homéostasie. Les muscles squelettiques sont aussi essentiels pour éviter un danger. La production de chaleur liée à la contraction des muscles est importante pour

la thermorégulation. L'action des muscles squelettiques est aussi indépendante de l'homéostasie ; elle permet de se mouvoir, de faire du sport, de se livrer à des activités artistiques, etc. Les **muscles lisses** font partie de la paroi des organes creux et des conduits tubulaires. Leur contraction contrôlée influence l'écoulement du sang dans les vaisseaux, la progression des aliments dans le tube digestif, l'écoulement de l'air dans les voies aériennes et de l'urine vers l'extérieur. Le **muscle cardiaque**, spécifique du cœur, pompe le sang vital dans l'organisme.



# Physiologie musculaire

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

#### STRUCTURE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

- Niveaux d'organisation du muscle
- Composition des filaments épais et fins

#### BASES MOLÉCULAIRES DE LA CONTRACTION DU MUSCLE SQUELETTIQUE

- Glissement des filaments
- Couplage excitation-contraction

#### MÉCANIQUE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

- Gradation de la contraction ; recrutement, sommation, relation force-longueur
- Contractions isotonique et isométrique
- Relation force-vitesse de contraction
- Rendement musculaire ; production de chaleur

#### TYPES DE FIBRES ET MÉTABOLISME DU MUSCLE SQUELETTIQUE

- Voies d'approvisionnement en ATP
- Fatigue musculaire
- Dette d'oxygène après l'exercice musculaire
- Types de fibres musculaires

#### CONTRÔLE DE LA MOTRICITÉ

- Messages influençant l'activité des motoneurones
- Réflexes locaux ; fuseaux neuromusculaires ; organes de Golgi des tendons

#### MUSCLES LISSE ET CARDIAQUE

- Muscles lisses unitaire et multiunitaire
- Activité myogénique
- Facteurs modifiant l'activité des muscles lisses ; gradation de la contraction des muscles lisses
- Muscle cardiaque

## INTRODUCTION

C'est en déplaçant des composants intracellulaires spécialisés que les muscles produisent de la force et se raccourcissent, c'est à dire se contractent. Il y a trois types de muscles : *muscle squelettique*, *muscle cardiaque* et *muscle lisse* (cf. p. 3). Grâce à leur capacité de se contracter, des groupements de cellules musculaires peuvent produire mouvement et travail. La contraction contrôlée des muscles rend possible (1) les mouvements du corps ou de parties de celui-ci (comme la marche ou un signe de la main), (2) la manipulation d'objets (comme le déplacement d'un meuble ou la conduite automobile), (3) la progression du contenu d'organes creux (comme la circulation du sang ou le mouvement des aliments dans le tube digestif) et (4) l'évacuation de certains organes vers l'environnement (comme l'émission d'urine ou l'accouchement).

Les muscles forment l'ensemble de tissus le plus important de l'organisme et représentent environ la moitié du poids du corps. Les muscles squelettiques, à eux seuls, valent environ 40 % du poids du corps chez l'homme et 32 % chez la femme, alors que les muscles lisses et le muscle cardiaque valent environ 10 % du poids total. La structure et les fonctions de ces trois types de muscles sont différentes ; mais on peut les classer de deux façons en fonction de caractéristiques communes (● figure 8-1). Premièrement, on distingue les muscles *striés* (muscles squelettiques et cardiaque) ou *lisses* (non striés) selon qu'il y a ou non une alternance régulière de bandes sombres et claires quand on examine le muscle au microscope optique. Deuxièmement, on distingue les muscles *volontaires* (muscles squelettiques) et *involontaires* (muscles lisses et cardiaque) selon qu'ils sont innervés par le système nerveux somatique et soumis au contrôle volontaire ou par le système nerveux autonome et indépendants du contrôle volontaire (cf. p. 185). Bien que le muscle squelettique soit qualifié de volontaire, nombreuses sont ses activités qui sont inconscientes et indépendantes du contrôle volontaire comme celles liées à la posture ou à des actions stéréotypées comme la marche. L'essentiel de ce cha-



pitre est consacré au muscle squelettique qui est le plus abondant et est très bien connu. Nous commencerons par la discussion de sa structure puis nous étudierons son fonctionnement à partir du niveau moléculaire jusqu'à celui du muscle entier en passant par le niveau cellulaire. La fin du chapitre est consacrée à l'étude des particularités du muscle lisse et du muscle cardiaque par comparaison avec le muscle squelettique. Le muscle lisse est un composant des organes creux et tubulaires très répandu dans l'organisme. Le muscle cardiaque est particulier au cœur.

## STRUCTURE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

Une cellule de muscle squelettique, qui porte le nom de fibre musculaire, est plus ou moins longue, de forme allongée et cylindrique. Un muscle squelettique est fait de nombreuses fibres parallèles entourées par du tissu conjonctif (● figure 8-2a). Les fibres occupent en règle générale toute la longueur du muscle.

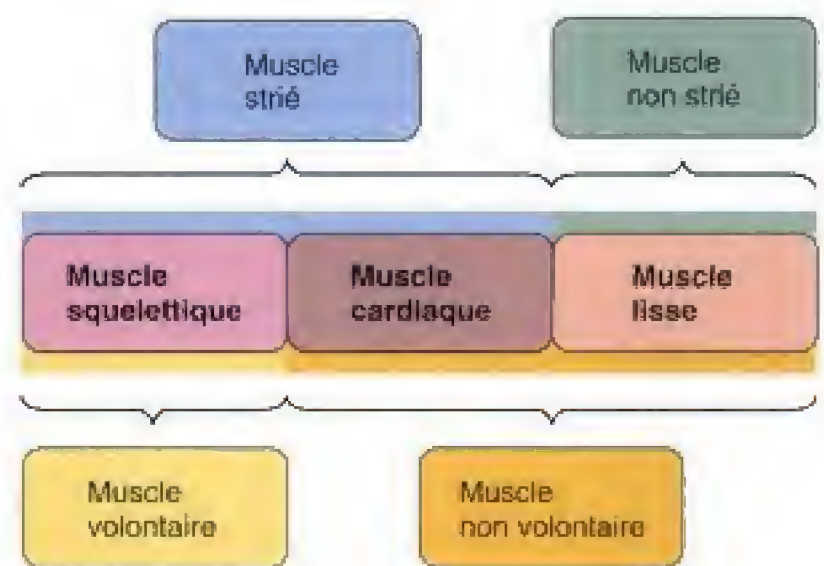
### ■ L'organisation interne des fibres du muscle squelettique est responsable de sa striation

Le fait essentiel de la structure des fibres du muscle squelettique est la présence de multiples **myofibrilles**. Ces éléments contractiles spécialisés, qui constituent environ 80 % du volume de la fibre, sont des formations intracellulaires cylindriques allant d'un bout à l'autre de la fibre (● figure 8-2b). Chaque myofibrille est faite d'éléments du cytosquelette disposés de façon très régulière, les filaments fins et épais (● figure 8-2c). Les filaments épais sont faits de l'assemblage de molécules d'une protéine, la **myosine**, tandis que le constituant le plus abondant des filaments fins est une autre protéine, l'**actine** (● figure 8-2d). Les niveaux d'organisation du muscle squelettique peuvent être schématisés comme ci-dessous :



En microscopie optique, une myofibrille est faite de l'alternance de bandes sombres (bandes A) et claires (bandes I) (● figure 8-3a). Les bandes de toutes les myofibrilles parallèles sont alignées ce qui donne au muscle squelettique son apparence **striée** (● figure 8-3b). Les faisceaux de filaments épais et fins, qui se chevauchent partiellement, sont responsables des bandes A et I (● figure 8-2c).

La bande A est constituée par un faisceau de filaments épais et par la partie des filaments fins qui chevauchent leurs deux extrémités. Les filaments épais sont situés seulement dans la bande A dont ils occupent toute la longueur ; en d'autres termes les extrémités des filaments épais correspondent aux bornes de la bande A. La zone plus claire située au milieu de la bande A est celle que les filaments fins n'atteignent pas et porte le nom de **zone H** ; il n'y a là que la partie centrale des filaments épais. La bande I contient la partie des filaments fins qui n'appartient pas à la bande A ; elle ne contient donc que des filaments fins mais seulement une partie de ceux-ci. Un ensemble de protéines de soutien relie transversalement les filaments épais d'un même



● FIGURE 8-1

Catégorisation des muscles

faisceau ; ces protéines constituent la ligne M visible au milieu de la bande A au centre de la zone H.

La **bande I** est faite de la partie des filaments fins qui n'est pas enfoncée dans la bande A. Au milieu de chaque bande I, il y a une ligne sombre transversale, la **ligne Z**. La zone de myofibrille comprise entre deux lignes Z est le **sarcomère** qui est l'unité fonctionnelle de base du muscle squelettique. L'unité fonctionnelle d'un organe quelconque est le plus petit élément capable d'exécuter toutes les fonctions de l'organe. En accord avec cette définition, le sarcomère est le plus petit élément d'une fibre musculaire capable de contraction. La ligne Z est un disque plat qui est fait de protéines du cytosquelette et qui relie les filaments fins de deux sarcomères contigus. La bande I contient donc uniquement les filaments fins de deux sarcomères adjacents mais sur une partie de leur longueur seulement.

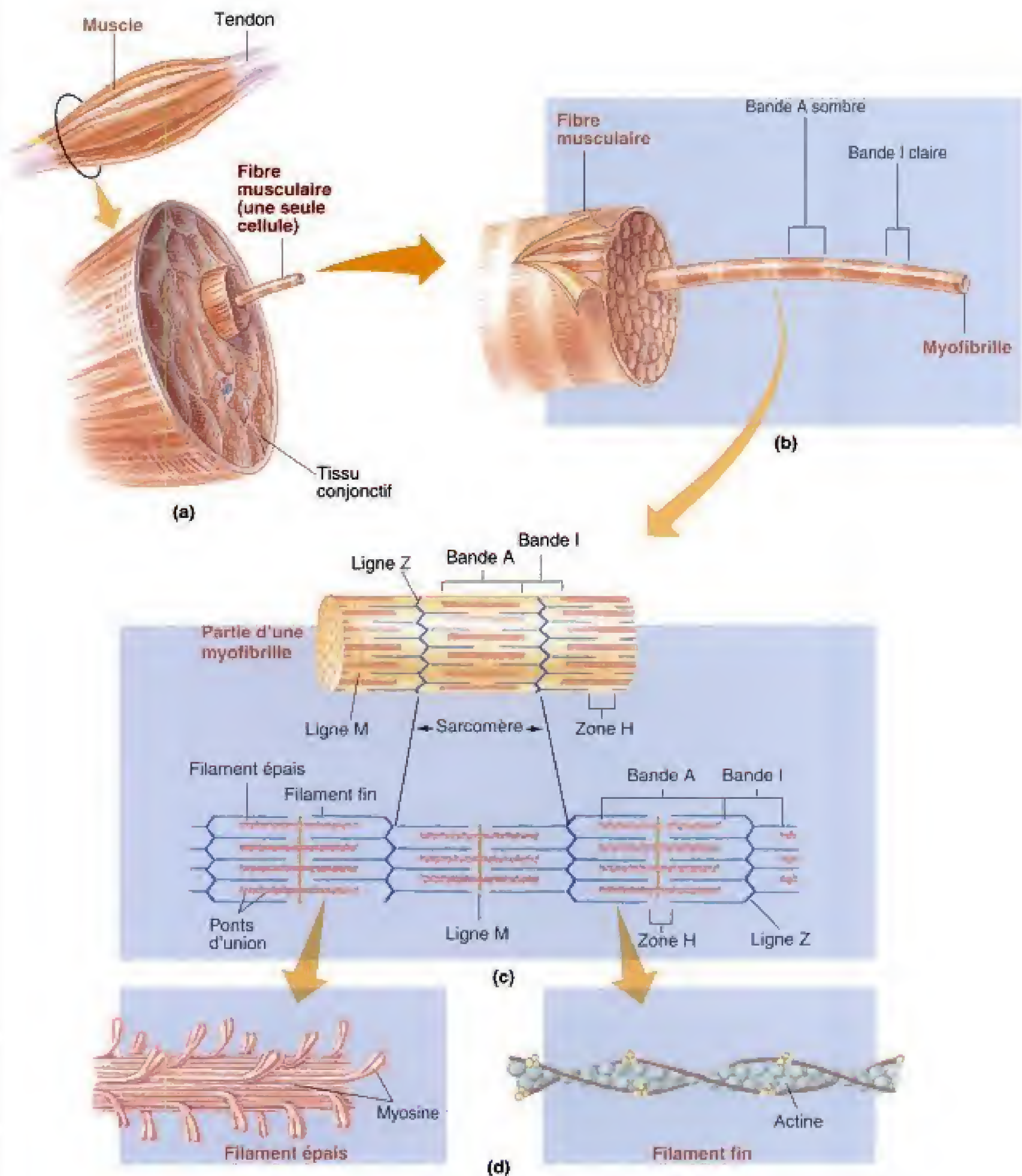
Des brins simples d'une protéine géante élastique, la **titine**, qui ne sont pas visibles en microscopie optique, longent dans les deux directions à partir de la ligne M les filaments épais jusqu'aux extrémités opposées du sarcomère. La titine est la plus grosse protéine de l'organisme et comporte près de 30 000 acides aminés. Elle a deux rôles importants : (1) avec les protéines de la ligne M elle stabilise la position respective des filaments épais et fins et (2) en agissant comme un ressort, elle contribue fortement à l'élasticité du muscle. Quand un muscle a été étiré par une force externe, la titine favorise son retour à sa longueur au repos une fois que la force n'est plus appliquée ce qui est analogue au jeu d'un ressort.

Grâce au microscope électronique, on voit de minces **ponts d'union** qui émergent des filaments épais en direction des filaments fins qui les entourent dans la zone de chevauchement des deux types de filaments (● figure 8-2c). Pour fixer les idées, signalons qu'une seule fibre musculaire peut contenir 16 milliards de filaments épais et 32 milliards de filaments fins disposés de façon extrêmement précise.

### ■ Les filaments épais sont faits de myosine

Chaque filament épais est fait de plusieurs centaines de molécules de myosine disposées de façon caractéristique. Une molé-





## ● FIGURE 8-2

Niveaux d'organisation du muscle squelettique a) Section transversale d'un muscle agrandie. b) myofibrille d'une fibre musculaire agrandie. c) constituants du cytosquelette d'une myofibrille. d) protéines des filaments fins et épais.

cul de myosine est faite de deux sous-unités identiques ayant à peu près la forme d'un club de golf (● figurer 8-4a) dont les queues sont enroulées l'une sur l'autre et dont les deux têtes sont en saillie à l'une des extrémités. Les deux moitiés de chaque

filament épais sont l'image en miroir l'une de l'autre et sont faites de molécules de myosine disposées longitudinalement dont la queue est dirigée vers le milieu du filament et la tête vers l'extérieur à intervalles réguliers (● figurer 8-4b). Ces têtes forment



### ● FIGURE 8-3

**Vue au microscope des constituants du muscle squelettique**

a) Vue au microscope électronique d'une myofibrille. b) Vue à faible grossissement au microscope optique des fibres musculaires. Notez l'aspect strié.

(Source : tiré de Sidney Schochet Jr., M.D., *Diagnostic Pathology of Skeletal Muscle and Nerve* (Stamford, Connecticut : Appleton & Lange, 1986, Fig. 1-13)

les ponts d'union entre les filaments épais et fins. Chaque pont d'union a deux sites fondamentaux dans le processus contractile : (1) le site de la *liaison à l'actine* et (2) le site de l'*ATPase de la myosine*.

### ■ L'actine est le principal composant structural des filaments fins

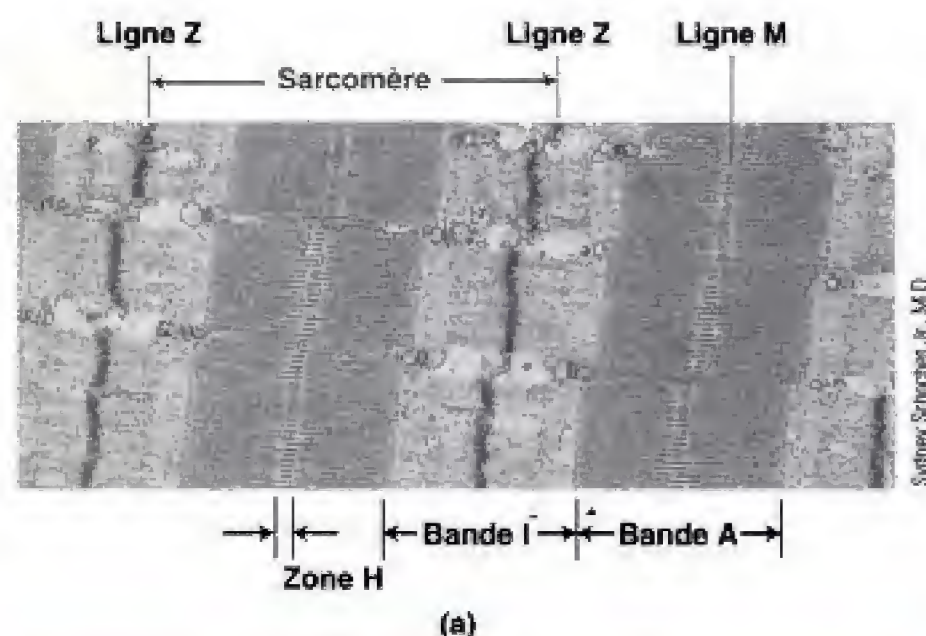
Les filaments fins sont faits de trois protéines : l'*actine*, la *tropomyosine* et la *tropomyosine* (● figure 8-5). Les *molécules d'actine*, qui est la protéine structurale de base du filament fin, sont de forme sphérique. L'épine dorsale du filament fin est faite de l'enroulement l'un autour de l'autre à la façon de deux rangs de perles de deux brins de molécules d'actine reliées entre elles (c'est l'*actine filamenteuse*). Chaque molécule d'actine a un site de liaison aux ponts d'union de la myosine. Comme nous le verrons plus loin, la liaison des molécules d'actine et de myosine au niveau des ponts d'union entraîne la contraction de la fibre musculaire coûteuse en énergie. De ce fait, on donne souvent à l'actine et à la myosine, le nom de *protéines contractiles*, même si ni l'une ni l'autre ne se contractent réellement.

Un muscle au repos ne peut pas se contracter car la liaison entre l'actine et les ponts d'union est impossible à cause de la place occupée par deux autres protéines des filaments fins, la *tropomyosine* et la *tropomyosine*. Les *molécules de tropomyosine* sont des filaments disposés bout à bout le long du sillon de la spirale d'actine. Dans cette position la tropomyosine masque les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union et s'oppose à leur interaction responsable de la contraction. L'autre composant du filament fin est la *tropomyosine* qui est faite de trois sous-unités : une se lie à la tropomyosine, une autre à l'actine et la troisième peut se lier à  $\text{Ca}^{2+}$ . Quand il n'y a pas de  $\text{Ca}^{2+}$  lié à la tropomyosine, la tropomyosine est stabilisée en position bloquante et masque les sites de liaison aux ponts d'union (● figure 8-6a). Quand du  $\text{Ca}^{2+}$  se lie à la tropomyosine, la forme de cette protéine est modifiée de telle façon que la

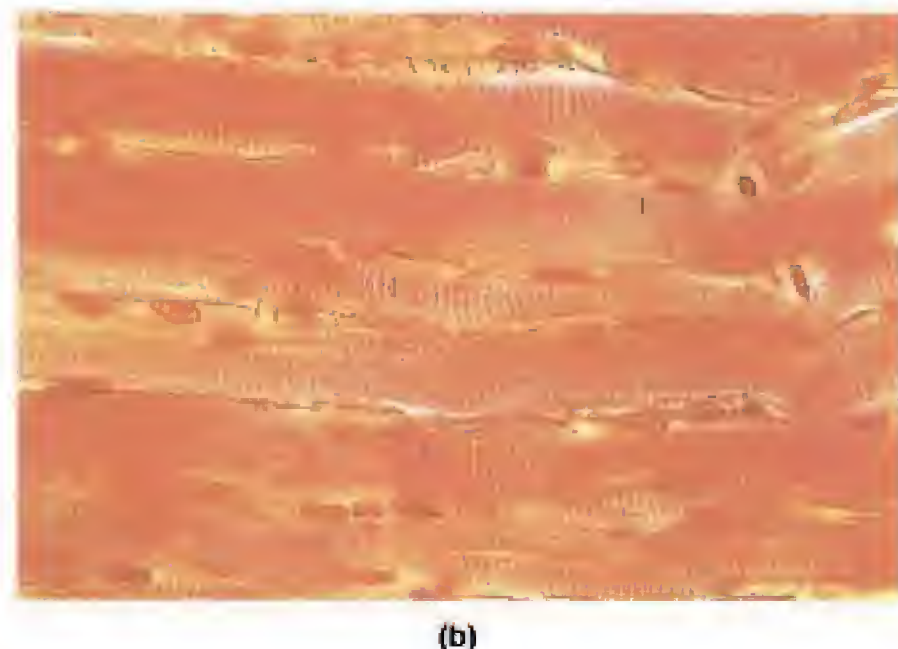
### ● FIGURE 8-4

**Structure et disposition dans un filament épais des molécules de myosine.**

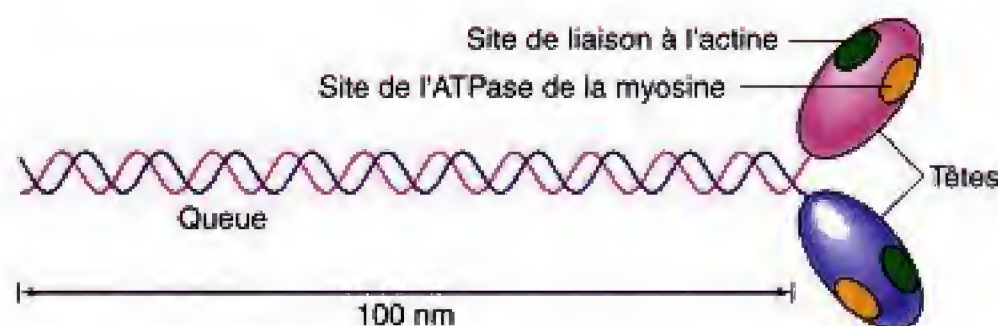
a) Molécule de myosine. Chaque molécule de myosine comprend deux sous-unités identiques, ayant la forme d'un club de golf, dont les queues sont entrelacées et dont les têtes, dont chacune contient un site de liaison à l'actine et un site d'ATPase de la myosine, font saillie à une extrémité. b) Filament épais. Un filament épais est constitué par des molécules de myosine disposées en long et parallèles. La moitié d'entre elles est orientée dans une direction et l'autre moitié c'est dans la direction opposée. Les têtes globuleuses font saillie à intervalles réguliers le long du filament épais sauf en son milieu, et forment des ponts d'union avec l'actine.



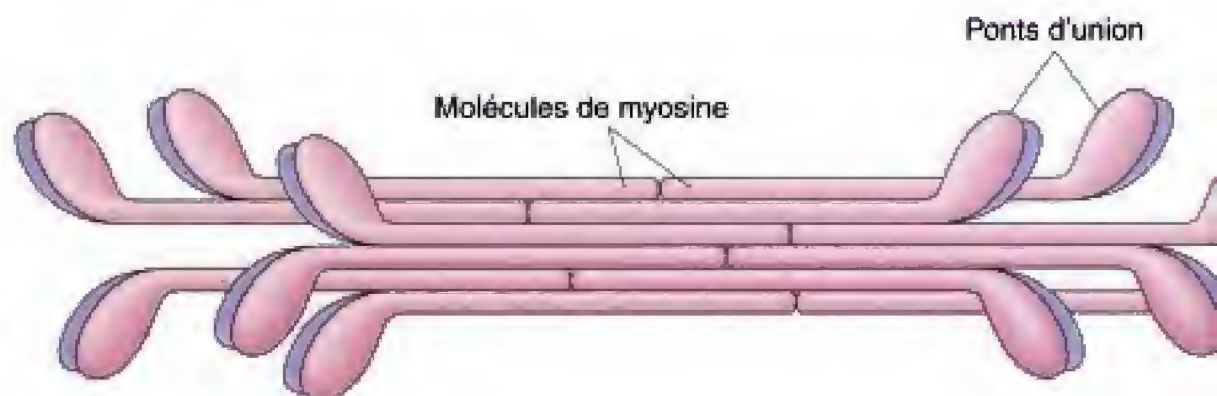
Sydney Schochet Jr., M.D.



M. Abbey/Science Source/Photo Researchers, Inc.

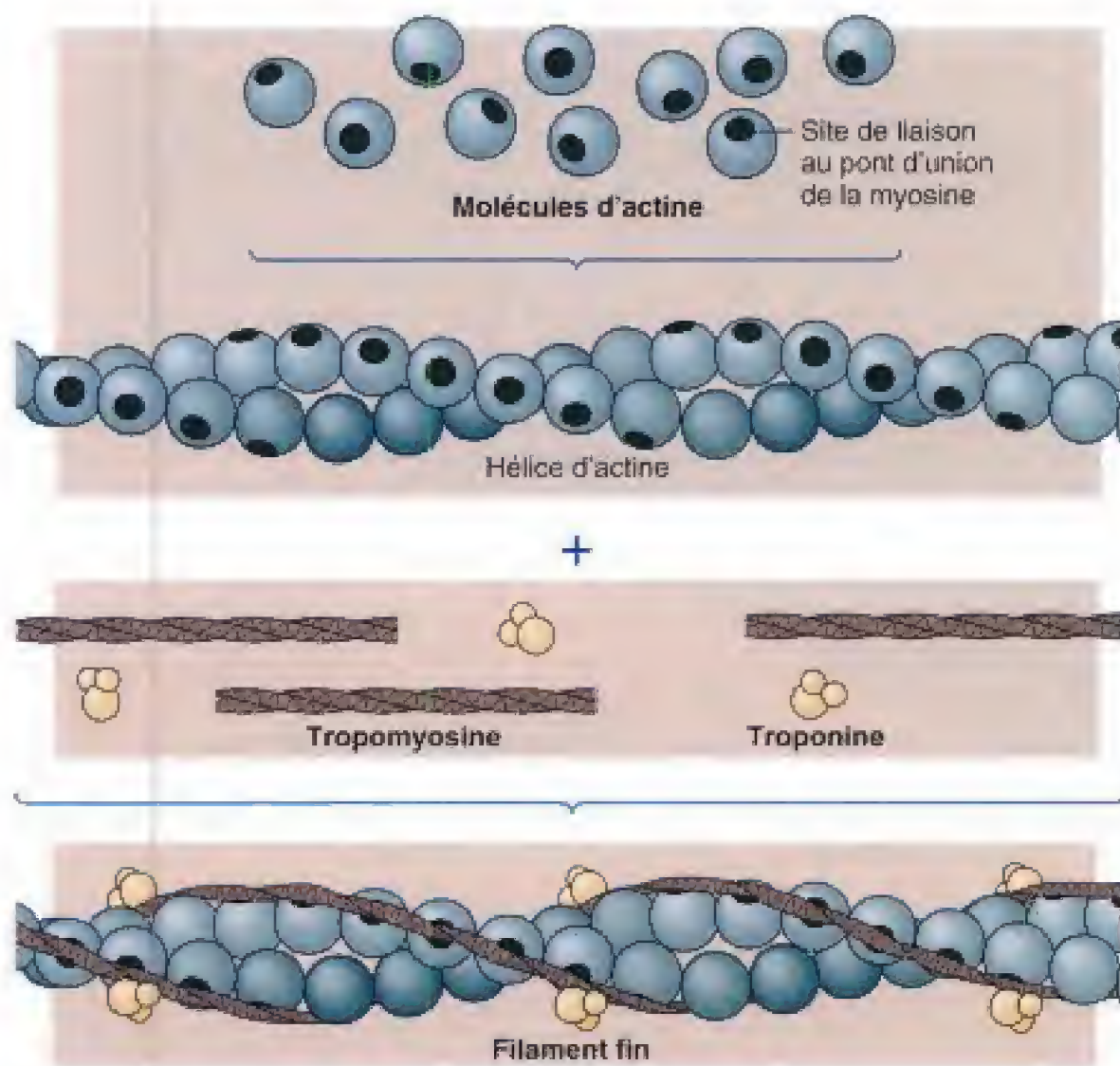


(a) molécule de myosine



(b) filament épais





● FIGURE 8-5

**Constitution du filament fin** Deux chaînes d'actine filamenteuse faites d'une succession de molécules d'actine globuleuse sont enroulées l'une autour de l'autre et constituent la partie essentielle du filament fin. Les molécules de troponine, qui sont constituées de trois petites sous-unités de forme sphérique, et les molécules filamenteuses de tropomyosine forment un ruban reposant sur le sillon de l'hélice d'actine et masquent les sites de liaison des molécules d'actine à la myosine (les filaments fins représentés sur cette figure ne sont pas à la même échelle que les filaments épais de la figure 6-4. Les filaments épais sont deux à trois fois plus gros que les filaments fins).

tropomyosine s'écarte de sa position bloquante (● figure 8-6b). La tropomyosine étant écartée, l'actine et la myosine peuvent se lier et interagir au niveau des ponts d'union, ce qui entraîne la contraction musculaire. La tropomyosine et la troponine sont souvent qualifiées de **protéines régulatrices** du fait qu'elles masquent (empêchant la contraction) ou démasquent (permettant la contraction) les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union de la myosine.

## BASES MOLÉCULAIRES DE LA CONTRACTION DU MUSCLE SQUELETTIQUE

Il reste à envisager plusieurs étapes du processus contractile. Comment l'interaction de l'actine et de la myosine au niveau des ponts d'union conduit-elle à la contraction ? Comment le potentiel d'action de la cellule musculaire déclenche-t-il le processus contractile ? Quelle est la source du  $\text{Ca}^{2+}$  qui cause le déplacement de la troponine et de la tropomyosine permettant ainsi la liaison des ponts d'union ? Ces trois questions sont traitées ci-dessous.

### ■ La liaison et la flexion cycliques des ponts d'union attirent les filaments fins les uns vers les autres

L'interaction de l'actine et de la myosine au niveau des ponts d'union cause la contraction du muscle grâce au glissement des filaments

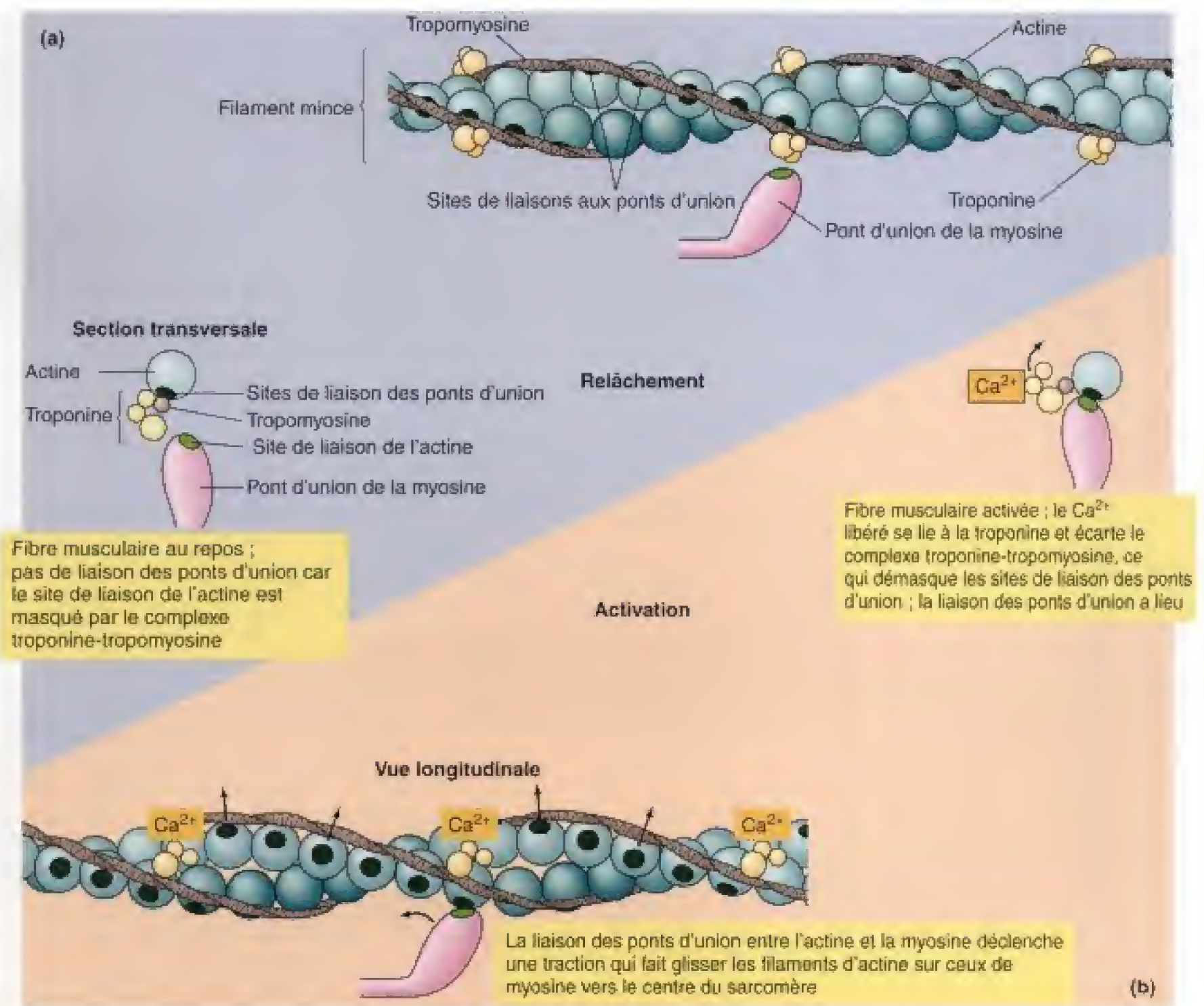
## MÉCANISME DU GLISSEMENT DES FILAMENTS

Les filaments fins situés à chaque extrémité du sarcomère couglissent vers le milieu de la bande A pendant la contraction (● figure 8-7). En couglissant ainsi, les filaments fins tirent sur les lignes Z auxquelles ils sont attachés et les rapprochent de sorte que la longueur du sarcomère diminue. Comme tous les sarcomères disposés sur toute la longueur d'une fibre musculaire se raccourcissent simultanément, la fibre elle-même se raccourcit. La contraction musculaire s'explique par le **mécanisme du glissement des filaments**. La zone H, située au milieu de la bande A où il n'y a pas de filaments fins devient plus étroite au fur et à mesure que ceux-ci s'enfoncent plus profondément vers le milieu du sarcomère. La bande I, occupée par la partie des filaments fins qui ne chevauche pas les filaments épais, devient aussi de plus en plus étroite au fur et à mesure que les filaments fins couglissent de plus en plus profondément entre les filaments épais. Les filaments fins ne changent pas de longueur quand la fibre musculaire raccourcit ; les filaments épais non plus de sorte que la longueur de la bande A, qui est déterminée par celle des filaments épais, est invariable. Ainsi la contraction est due à la diminution de longueur des sarcomères et non pas au raccourcissement des filaments épais et fins. C'est le rapprochement des filaments fins des deux moitiés du sarcomère couglissant entre les filaments épais qui a lieu au cours de la contraction.

## FLEXION DES PONTS D'UNION

Les filaments fins sont attirés le long des filaments épais stationnaires sous l'action des ponts d'union. Durant la contraction, quand les protéines « chaperons », tropomyosine et troponine,





● FIGURE 8-6

Rôle du calcium dans la mise en action des ponts d'union

s'écartent, les ponts d'union peuvent se lier aux molécules d'actine des filaments fins situés autour des filaments épais. Que se passe-t-il au niveau d'un pont d'union (● figure 8-8a) ? Les deux têtes d'une molécule de myosine fonctionnent de façon indépendante, une seule se liant à l'actine à un moment donné. Quand le contact entre l'actine et la myosine s'établit au niveau d'un pont d'union, la configuration de celui-ci est modifiée ; il pivote vers le centre du sarcomère, comme s'il était monté sur un gond, de façon analogue à un coup de rame. Cette flexion tire vers l'intérieur le filament fin auquel le pont d'union est lié. Chaque flexion du pont d'union attire le filament fin sur une très courte fraction du raccourcissement total. Celui-ci est dû à l'activité cyclique répétée de liaison et de flexion des ponts d'union.

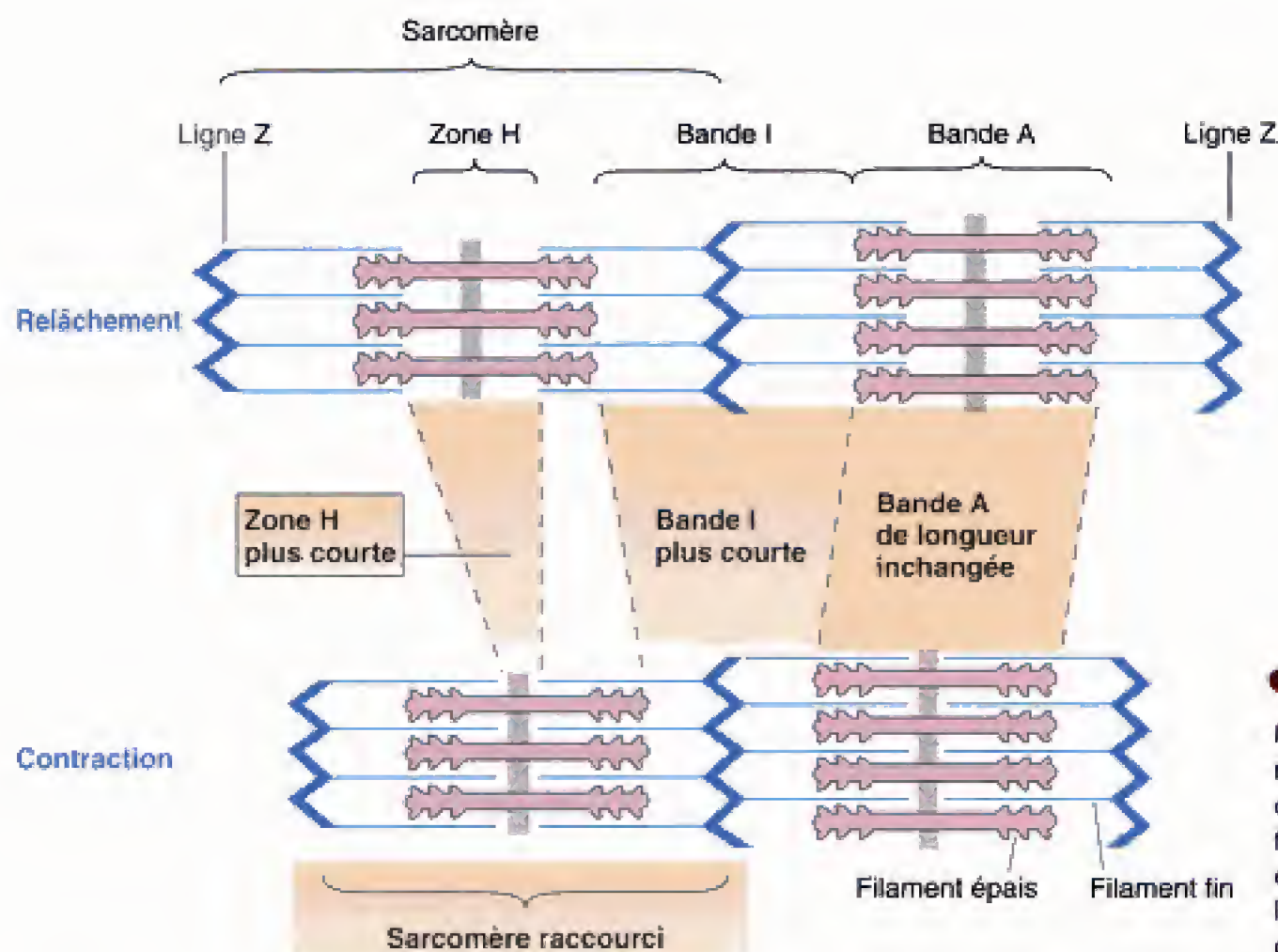
À la fin du cycle d'un pont d'union, la liaison entre l'actine et le pont d'union se défait. Le pont d'union reprend sa configuration originelle et se lie à la molécule d'actine suivante. Il pivote à nouveau attirant un peu plus loin le filament fin, puis se détache et entre dans un nouveau cycle. Ces cycles successifs

attirent de plus en plus le filament fin vers le centre du sarcomère.

Du fait de l'orientation des molécules de myosine dans les filaments épais (● figure 8-8b) toutes les flexions des ponts d'union sont dirigées vers le centre du sarcomère de sorte que tous les filaments fins couglissent simultanément vers celui-ci. Les ponts d'union alignés en regard d'un filament d'actine ne pivotent pas tous en même temps. À un moment donné, certains sont liés au filament d'actine et pivotent alors que d'autres sont en train de revenir à leur configuration initiale et se préparent à se lier à une autre molécule d'actine. Ainsi certains ponts d'union sont « accrochés » au filament d'actine alors que d'autres sont libres et prêts à se lier à une autre actine. Sans cet asynchronisme les filaments reviendraient vers leur position de repos entre les flexions des ponts d'union.

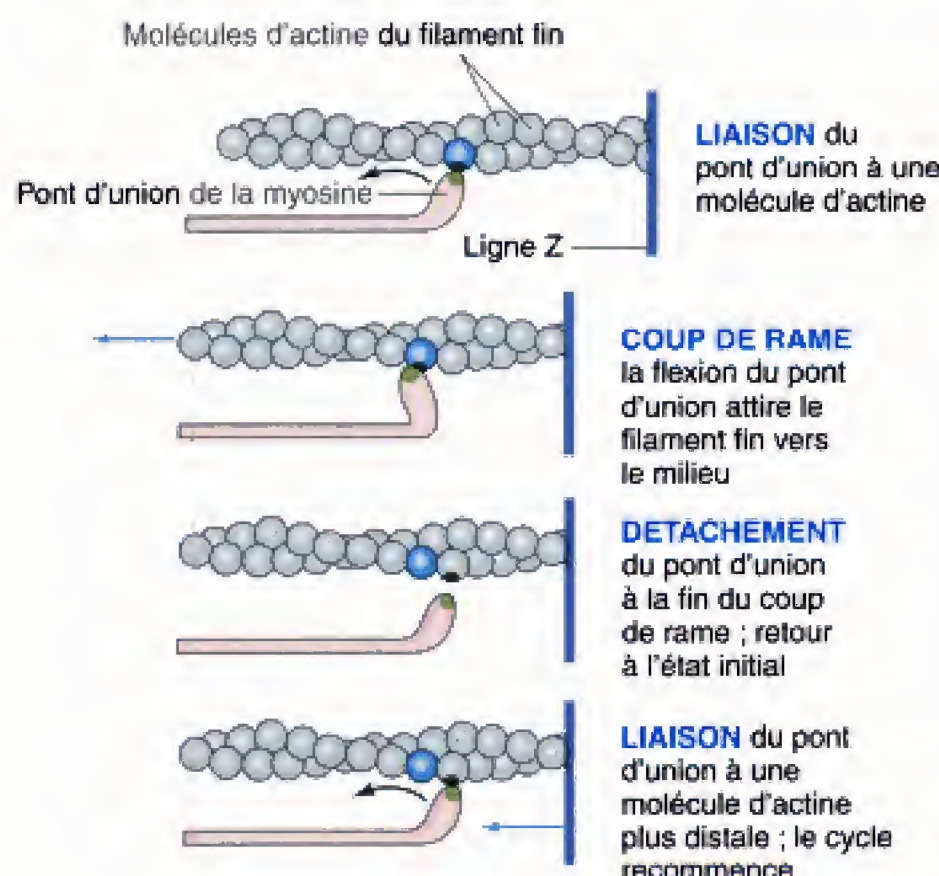
Comment l'activité cyclique des ponts d'union est-elle déclenchée par l'excitation du muscle ? Le terme de couplage excitation-contraction fait référence à une série d'événements reliant l'excitation du muscle (présence d'un potentiel d'action de



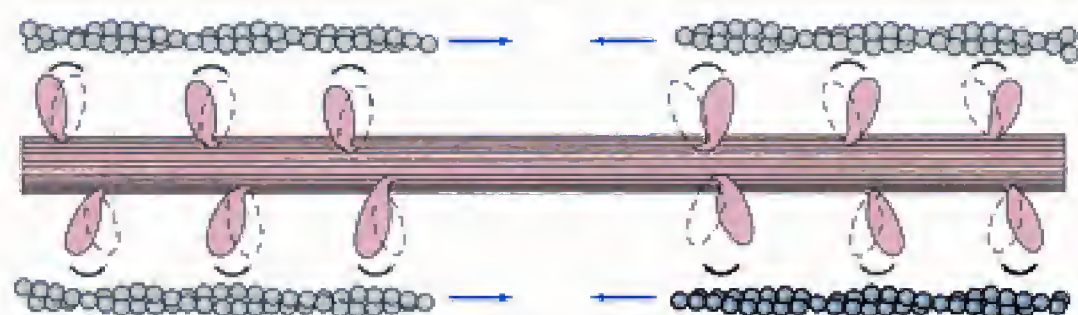


● FIGURE 8-7

**Modifications des bandes lors du raccourcissement.** Pendant la contraction musculaire, chaque sarcomère se raccourcit du fait que les filaments fins se rapprochent en couissant entre les filaments épais ce qui attire l'une vers l'autre les lignes Z. La largeur des bandes A ne change pas durant le raccourcissement, mais celle des bandes I et H diminue.



(a)



(b)

● FIGURE 8-8

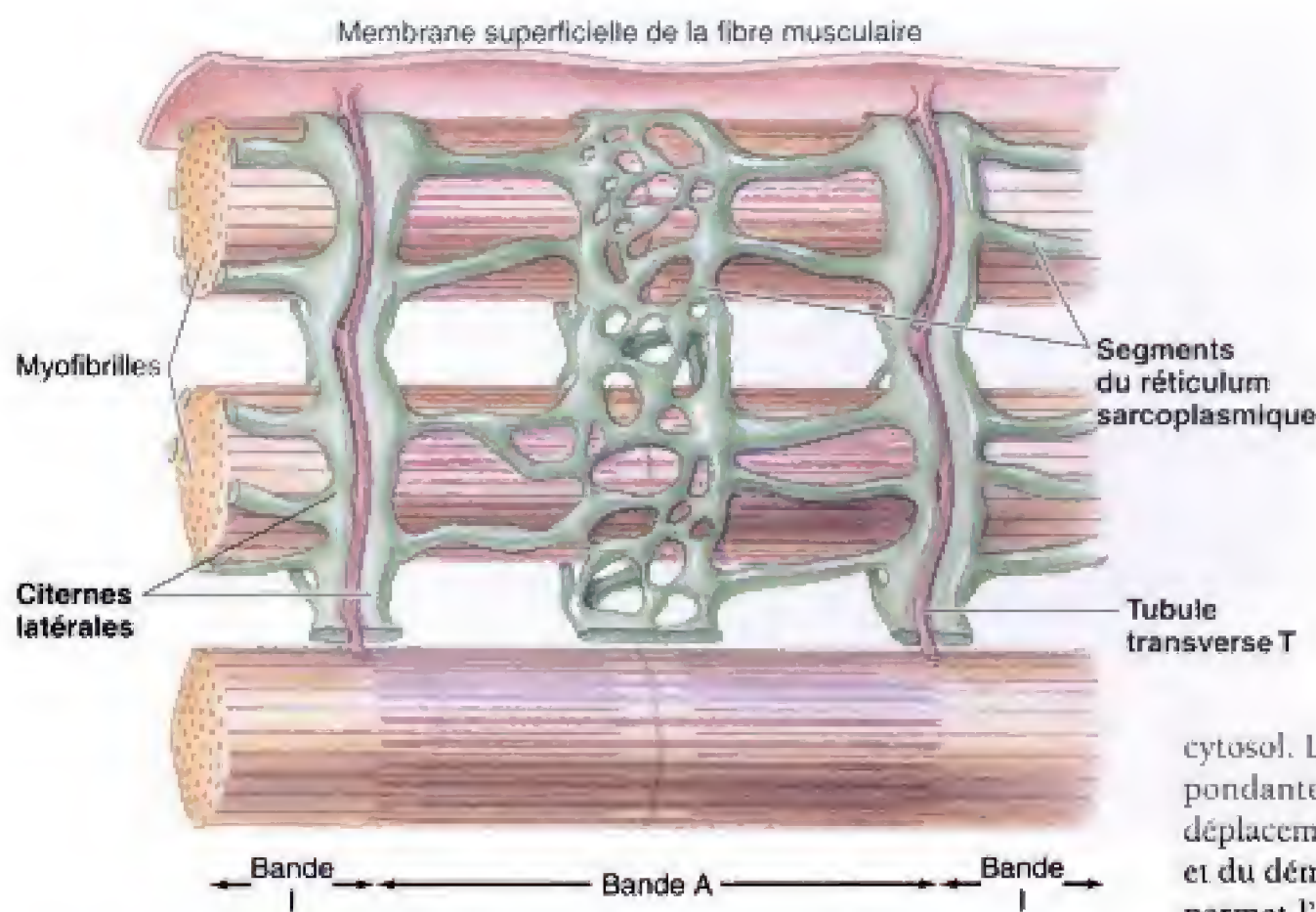
**Fonctionnement des ponts d'union.** a) Pendant chaque cycle, les ponts d'union s'attachent à l'actine attirant vers l'intérieur les filaments fins puis se détachent revenant à leur état initial prêts à recommencer le cycle. b) Le mouvement en coup de rame de tous les ponts d'union d'un filament épais est dirigé vers le milieu du filament épais.

la fibre musculaire) à sa contraction (activité des ponts d'union causant le rapprochement par glissement des filaments fins et le raccourcissement du sarcomère). C'est au couplage excitation-contraction que nous allons nous intéresser maintenant.

### ■ Le calcium fait le lien entre l'excitation et la contraction

La stimulation des muscles squelettiques, menant à leur contraction, est due à la libération d'acétylcholine (ACh) dans la jonction neuromusculaire entre les terminaisons du motoneurone et la fibre musculaire. Souvenez-vous que la liaison de l'ACh aux sites récepteurs de la plaque motrice de la fibre musculaire change la perméabilité de celle-ci de sorte qu'il se produit un potentiel d'action qui se propage à toute la surface de la membrane (cf. p. 195). Il y a deux structures membranaires de la fibre musculaire qui sont importantes pour relier l'excitation à la contraction : les tubules transverses et le réticulum sarcoplasmique. C'est à leur structure et à leur fonction que nous allons nous intéresser maintenant.





● FIGURE 8-9

**Tubules T, réticulum sarcoplasmique et leurs rapports avec les myofibrilles** Les tubules transverses T sont des prolongements de la membrane qui s'enfoncent perpendiculairement à la surface dans la profondeur des fibres musculaires à la jonction entre les bandes A et I des myofibrilles. Le réticulum sarcoplasmique est un fin réseau de tubules qui court le long des myofibrilles et est constitué de segments distincts entourant les bandes A et I. Aux extrémités de chaque segment, les citernes latérales sont au contact des tubules T.

### PROPAGATION DU POTENTIEL D'ACTION AUX TUBULES T

En regard de chaque frontière entre les bandes A et I, la membrane s'enfonce dans la fibre musculaire en formant les tubules transverses (Tubules T) qui sont perpendiculaires à la membrane superficielle et vont jusqu'au centre de la fibre (● figure 8-9). Comme la membrane des tubules T est un prolongement de la membrane superficielle, le potentiel d'action qui parcourt celle-ci se poursuit le long des tubules T. C'est ainsi que l'activité électrique de surface pénètre au plus profond de la fibre. Le potentiel d'action des tubules T modifie la perméabilité d'un système membranaire différent, intracellulaire, le réticulum sarcoplasmique.

### LIBÉRATION DE CALCIUM PAR LE RÉTICULUM SARCOPLASMIQUE

Le réticulum sarcoplasmique est un réticulum endoplasmique particulier (cf. p. 22) qui forme un réseau de fins tubules entourant de ses mailles chaque myofibrille sur toute sa longueur (● figure 8-9). Il est discontinu car ce sont des segments différents de réticulum sarcoplasmique qui entourent chaque bande A et chaque bande I. Les extrémités de chaque segment sont dilatées : ce sont les citernes latérales qui sont séparées des tubules T par un interstice fin (● figure 8-9). Les citernes latérales du réticulum sarcoplasmique sont des réservoirs de  $\text{Ca}^{2+}$ . Quand le

potentiel d'action gagne les tubules T, il déclenche l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  qui flanquent l'interstice entre le tubule T et les citernes latérales situées de chaque côté de lui. Par ces canaux ouverts, du  $\text{Ca}^{2+}$  passe du réticulum sarcoplasmique dans le cytosol. Le  $\text{Ca}^{2+}$  libéré se lie à la sous-unité correspondante de la troponine ce qui est suivi du léger déplacement de l'ensemble tropomyosine-troponine et du démasquage des sites de liaison de l'actine qui permet l'attachement à celle-ci des ponts d'union de la myosine (● figure 8-10).

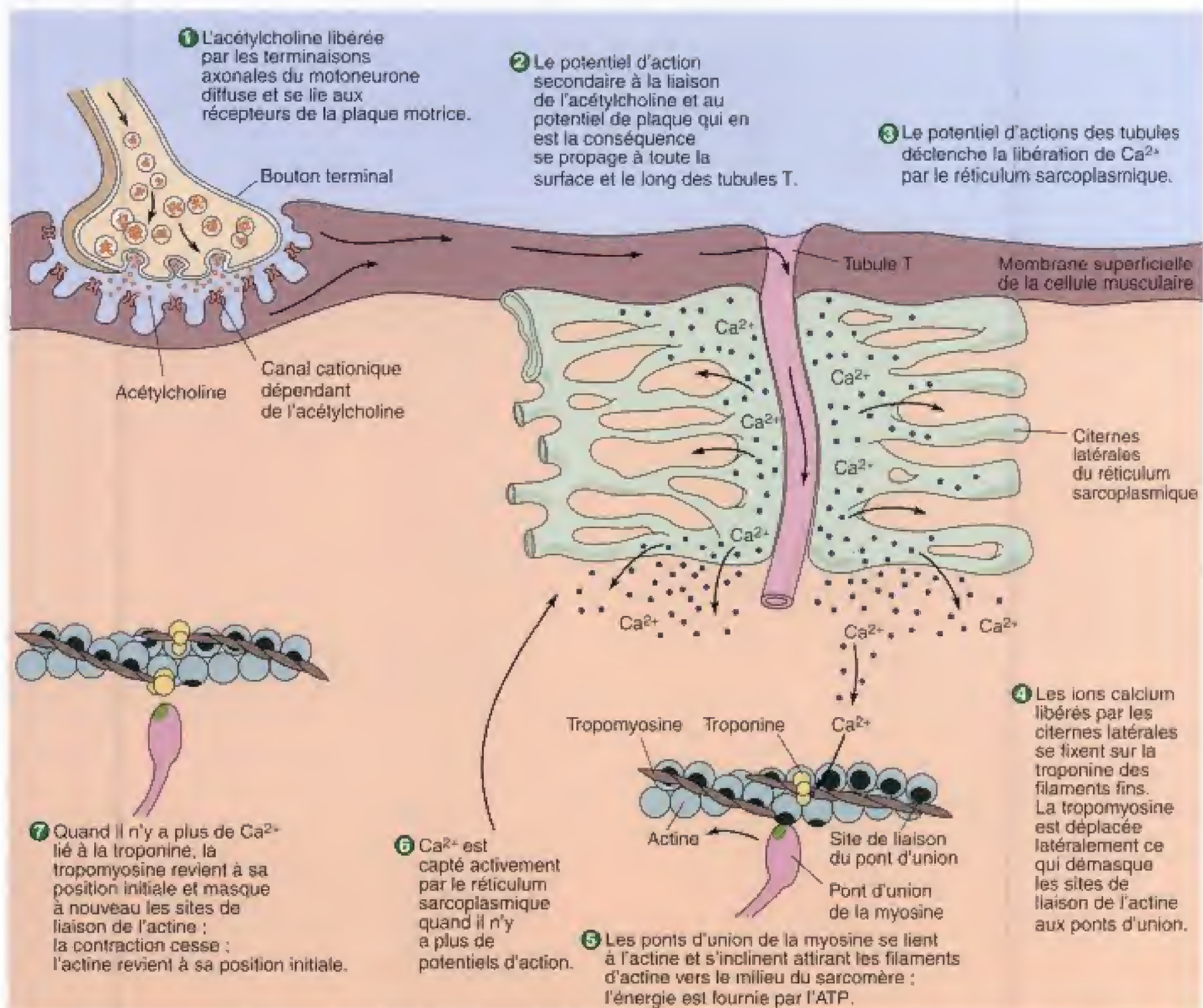
### L'ATP FOURNIT L'ÉNERGIE POUR LE CYCLE DES PONTS D'UNION

Le pont d'union comporte deux sites spéciaux : un site de liaison à l'actine et un site ATPase. Ce dernier est un site enzymatique capable de se lier au transporteur universel d'énergie, l'adénosine-triphosphate (ATP) et de cliver celui-ci en adénosine-diphosphate (ADP) et phosphate inorganique ( $\text{P}_i$ ) avec libération d'énergie. Dans le muscle squelettique, il faut que du magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) soit lié à l'ATP pour que l'ATPase de la myosine puisse cliver celui-ci. Le clivage de l'ATP a lieu sur le pont d'union avant qu'il ne se lie à une molécule d'actine (étape 1 de la ● figure 8-11). L'ADP et le  $\text{P}_i$  restent liés à la myosine et l'énergie libérée est stockée dans le pont d'union pour former de la myosine à fort contenu en énergie. En quelque sorte, le pont d'union est « armé » comme un fusil prêt à faire feu si on actionne la queue de détente. En cas d'excitation de la fibre musculaire, le  $\text{Ca}^{2+}$  déplace de sa position de blocage le complexe troponine-tropomyosine de sorte que le pont d'union ainsi armé peut se lier à une molécule d'actine (étape 2a). Le contact entre la myosine et l'actine « presse sur la queue de détente » ce qui cause la flexion du pont d'union (étape 3). Le mécanisme par lequel l'énergie chimique de l'ATP est emmagasinée dans le pont d'union et convertie en énergie mécanique n'a pas été élucidé. Le phosphate inorganique est libéré par le pont d'union pendant son pivotage et l'ADP l'est après la fin de celui-ci.

Quand le muscle n'est pas excité et qu'il n'y a pas de  $\text{Ca}^{2+}$  libéré, la tropomyosine et la troponine restent dans leur position de blocage de sorte qu'il ne peut pas y avoir de liaison du pont d'union à l'actine (étape 2b).

L'ADP et le  $\text{P}_i$  sont rapidement libérés par la myosine à la suite de sa liaison à l'actine et du coup de rame. Ceci rend le site ATPase disponible pour la liaison d'une autre molécule d'ATP. La liaison de l'actine et de la myosine dure tant qu'il n'y a pas de liaison d'une nouvelle molécule d'ATP à la myosine à la fin du cycle du pont d'union. C'est cette liaison qui permet le détachement du pont d'union qui reprend sa configuration initiale, prêt





## ● FIGURE 8-10

**Libération de calcium et couplage excitation-contraction.** Le couplage entre la libération du neurotransmetteur, l'excitation électrique de la cellule musculaire et la contraction correspondent aux étapes allant de 1 à 5. Les étapes 6 et 7 ont trait au relâchement du muscle.

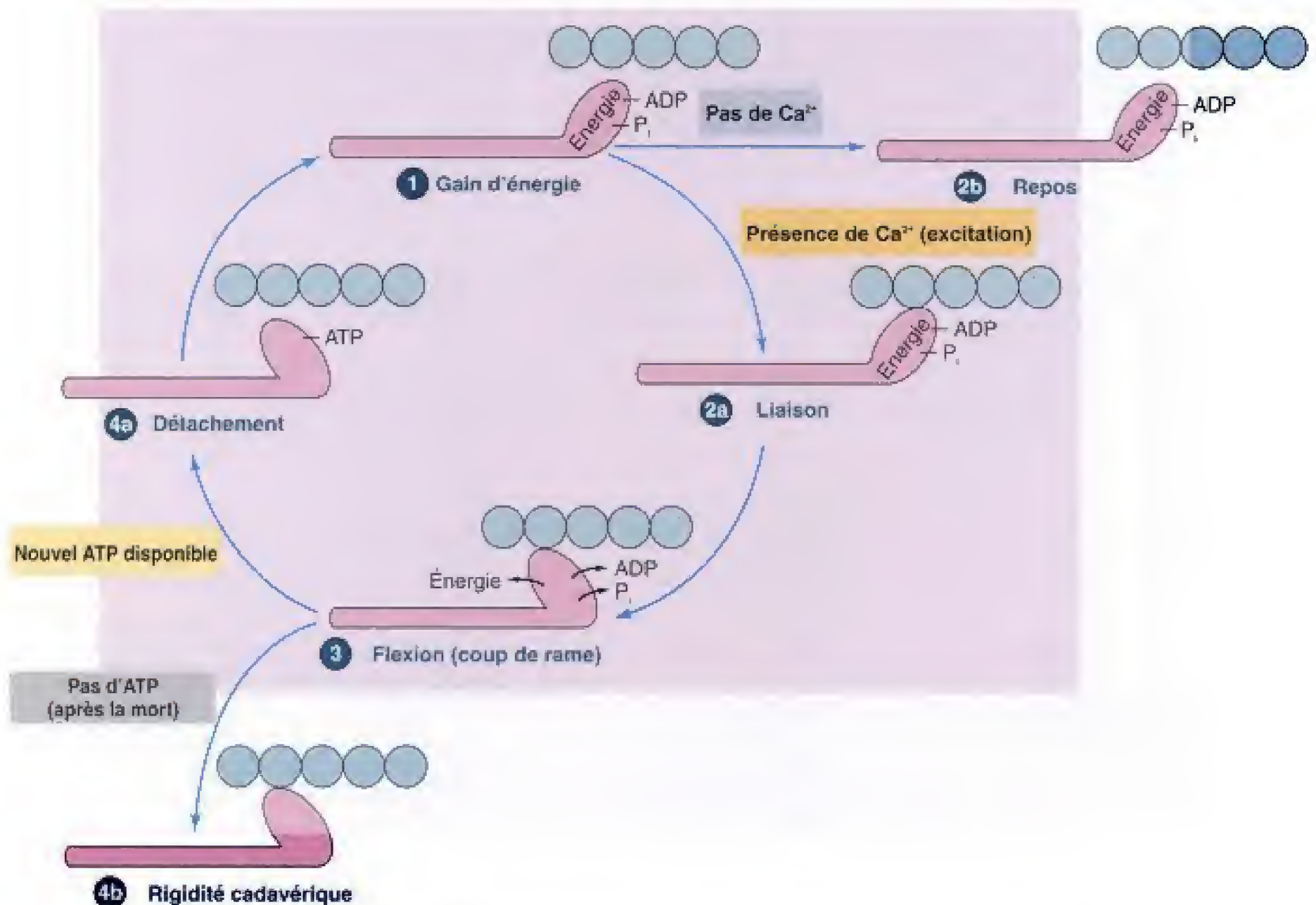
à recommencer un cycle (étape 1a). La nouvelle molécule d'ATP liée est à son tour clivée par l'ATPase et le pont d'union emmagasine à nouveau de l'énergie (étape 1). Le pont d'union se lie à une autre molécule d'actine et pivote et ainsi de suite ce qui fait coulisser un peu plus le filament fin et produit la contraction.

### RIGIDITÉ CADAVÉRIQUE (RIGOR MORTIS)

La liaison d'une nouvelle molécule d'ATP à la myosine est indispensable pour que la liaison entre l'actine et la myosine réalisée par le pont d'union soit rompue à la fin d'un cycle même si l'ATP n'est pas clivé au moment de cette rupture. La nécessité de l'ATP pour qu'il y ait séparation de la myosine et de l'actine est clairement mise en évidence par la rigidité cadavérique qui corres-

pond au verrouillage généralisé des muscles squelettiques qui débute trois à quatre heures après la mort et est complet au bout d'environ douze heures. Après la mort, la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol commence à monter probablement parce que la membrane plasmique n'est plus en mesure d'empêcher l'entrée dans la cellule du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire et peut-être aussi parce qu'il y a fuite du  $\text{Ca}^{2+}$  stocké dans les citernes latérales. Ce  $\text{Ca}^{2+}$  déplace les protéines régulatrices ce qui permet la liaison de l'actine aux ponts d'union de la myosine qui avaient fixé de l'ATP avant la mort. Comme les cellules mortes ne peuvent plus produire d'ATP après la mort, le manque d'ATP empêche la rupture de la liaison entre la myosine et l'actine une fois que celle-ci a eu lieu. Les filaments fins et épais sont donc en situation ver-





- 1 L'ATP est hydrolysée par l'ATPase de la myosine ; l'ADP et le  $P_i$  restent liés à la myosine ; de l'énergie est emmagasinée dans le pont d'union.
- 2a  $Ca^{2+}$  libéré par l'excitation supprime l'influence inhibitrice de l'actine ce qui permet sa liaison avec le pont d'union.
- 2b Pas d'excitation ; pas de libération de  $Ca^{2+}$ , la liaison de l'actine et de la myosine est impossible ; pas de cycle des ponts d'union ; les fibres musculaires restent au repos.
- 3 Flexion (coup de rame) des ponts d'union déclenchée par le contact entre l'actine et la myosine ; détachement de l'ADP et du  $P_i$  après le coup de rame.
- 4a Rupture de la liaison entre l'actine et la myosine quand une nouvelle molécule d'ATP se lie au pont d'union de la myosine ; le pont d'union reprend sa position initiale ; l'ATP est hydrolysé (le cycle recommence à l'étape 1).
- 4b S'il n'y a pas d'ATP disponible (après la mort) la liaison entre l'actine et la myosine persiste (rigidité cadavérique).

● FIGURE 8-11

Cycle des ponts d'union

rouillée par les ponts d'union immobilisés ce qui est cause de la rigidité cadavérique (étape 4b). Les jours suivants, celle-ci disparaît peu à peu au fur et à mesure de la dégradation des protéines contractiles.

## RELÂCHEMENT

Comment se fait le relâchement normal du muscle ? Alors que le potentiel d'action déclenche le processus contractile en provoquant la libération de  $Ca^{2+}$  par les citernes latérales, le proces-



sus contractile s'interrompt quand le  $\text{Ca}^{2+}$  est repris par les citernes latérales à l'arrêt de l'activité électrique. Le réticulum sarcoplasmique dispose d'un transporteur de  $\text{Ca}^{2+}$  qui a besoin d'énergie, une pompe  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, qui transporte activement le  $\text{Ca}^{2+}$  du cytosol vers les citernes latérales où il est concentré. Une fois que l'acétylcholinestérase a éliminé l'ACh de la jonction neuromusculaire, il n'y a plus de potentiels d'action. En l'absence de potentiel d'action qui, propagé aux tubules T a déclenché la libération de  $\text{Ca}^{2+}$ , le  $\text{Ca}^{2+}$  retourne dans les citernes latérales sous l'effet de l'activité soutenue de la pompe  $\text{Ca}^{2+}$ . La diminution de concentration du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol permet le retour à sa position de blocage du complexe troponine-myosine de sorte que les filaments fins et épais ne peuvent plus être reliés par les ponts d'union. Les filaments fins sur lesquels ne tirent plus les ponts d'union reprennent leur position initiale. La fibre musculaire est relâchée.

Il convient maintenant de comparer la durée de l'activité contractile à celle de l'excitation puis de discuter la mécanique du muscle squelettique.

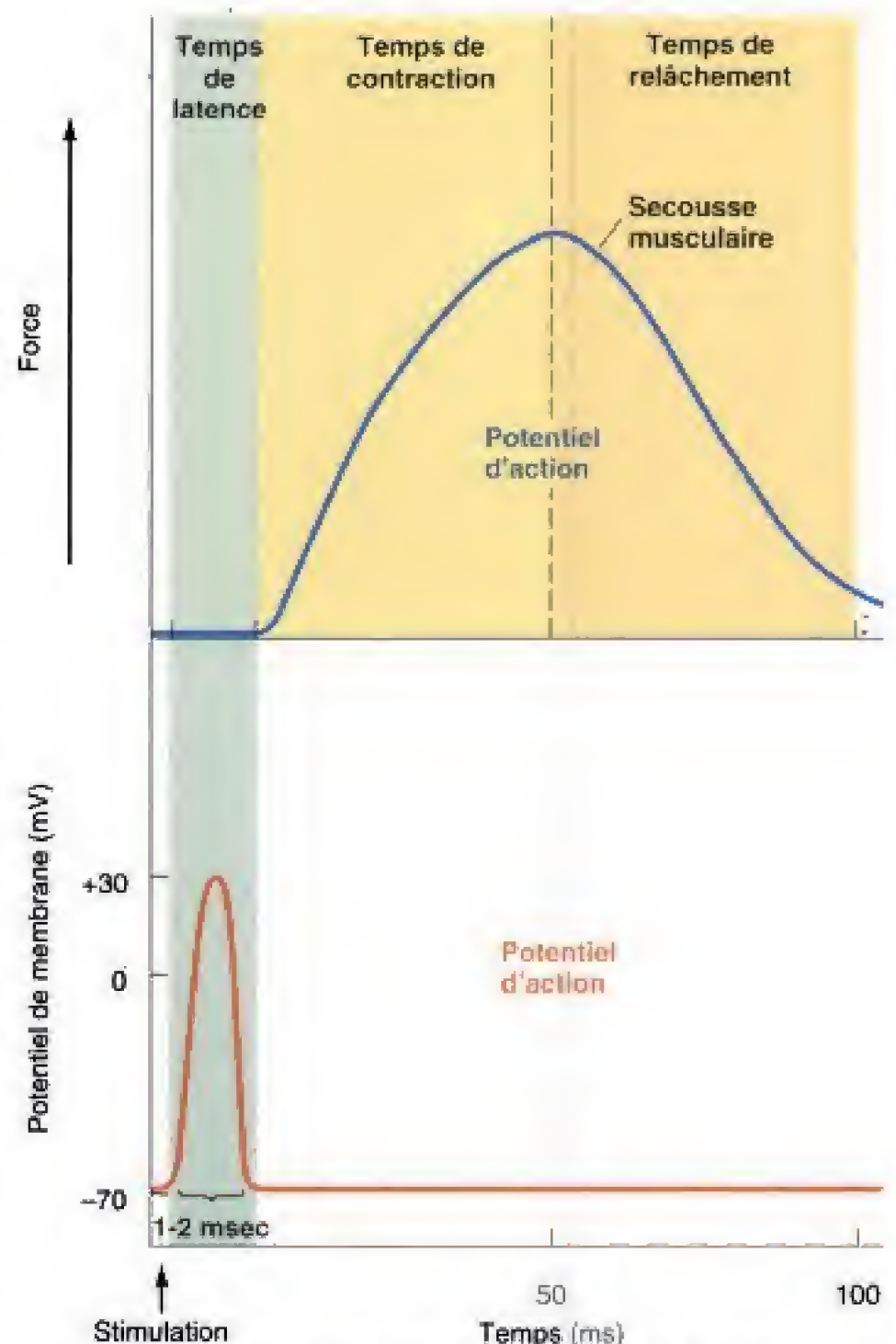
### L'activité contractile dure beaucoup plus longtemps que l'activité électrique qui l'a déclenchée

Le potentiel d'action d'une fibre musculaire dure 1 à 2 ms. Le début de la réponse contractile est en retard sur le potentiel d'action car l'ensemble des événements du couplage excitation-contraction doit avoir eu lieu avant la mise en action des ponts d'union. En fait, le potentiel d'action est terminé bien avant que l'appareil contractile entre en action. Le délai de quelques milli-secondes entre la stimulation et le début de la contraction est connu sous le nom de **temps de latence** (● figure 8-12).

Il faut aussi un certain temps pour la production de force par la fibre musculaire sous l'action du glissement des filaments produit par l'activité des ponts d'union. Le temps qui sépare le début de la contraction du moment où la force est maximale — **temps de contraction** — est en moyenne d'environ 50 ms et dépend du type de fibre musculaire. La réponse contractile ne cesse pas avant que les citernes latérales aient capté tout le  $\text{Ca}^{2+}$  libéré en réponse au potentiel d'action. Cette capture du  $\text{Ca}^{2+}$  prend aussi du temps. Même une fois qu'elle a eu lieu, il faut du temps pour que les filaments reprennent leur position de départ. Le temps allant du moment de la force maximale au relâchement complet, le **temps de relaxation**, est habituellement plus long que le temps de contraction d'au moins 50 ms. Ainsi la durée totale de la réponse contractile en réponse à un potentiel d'action unique peut dépasser 100 ms ; elle est donc beaucoup plus longue que la durée du potentiel d'action déclenchant (100 ms au lieu de 1 à 2 ms). Ceci est important pour la production de contractions plus ou moins fortes comme cela est exposé plus loin.

## MÉCANIQUE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

Jusqu'ici, c'est la réponse contractile d'une fibre musculaire unique qui a été décrite. Dans l'organisme, les muscles sont faits de groupements de fibres musculaires. C'est la contraction du muscle entier qui va être exposée maintenant



La durée du potentiel d'action n'est pas représentée à la bonne échelle mais est agrandie.

● FIGURE 8-12

Rapport du potentiel d'action à la secousse musculaire résultante

### ■ Les muscles sont faits d'ensembles de fibres musculaires réunies en faisceau par du tissu conjonctif et attachées au squelette par des tendons

Il y a environ 600 muscles squelettiques dans l'organisme dont la taille va des petits muscles externes de l'œil qui n'ont guère qu'une centaine de fibres aux puissants muscles du membre inférieur qui en ont plusieurs milliers.

Chaque muscle est entouré par une enveloppe de tissu conjonctif qui se prolonge vers l'intérieur du muscle, entoure chaque fibre et divise le muscle en faisceaux. Le tissu conjonctif se prolonge aux extrémités du muscle pour former les tendons de collagène résistant qui s'insèrent sur les pièces du squelette. Un tendon peut être long, inséré sur un os situé à distance du corps charnu du muscle ; c'est le cas de certains muscles qui font bouger les doigts dont le corps est situé à l'avant-bras et dont les longs tendons vont jusqu'aux phalanges (on voit facilement ces tendons au dos de la main quand on bouge les doigts). Cette



disposition est favorable pour la dextérité ; les doigts seraient beaucoup plus gros et malhabiles s'ils contenaient les muscles qui les font bouger.

### ■ La force de contraction d'un muscle est variable

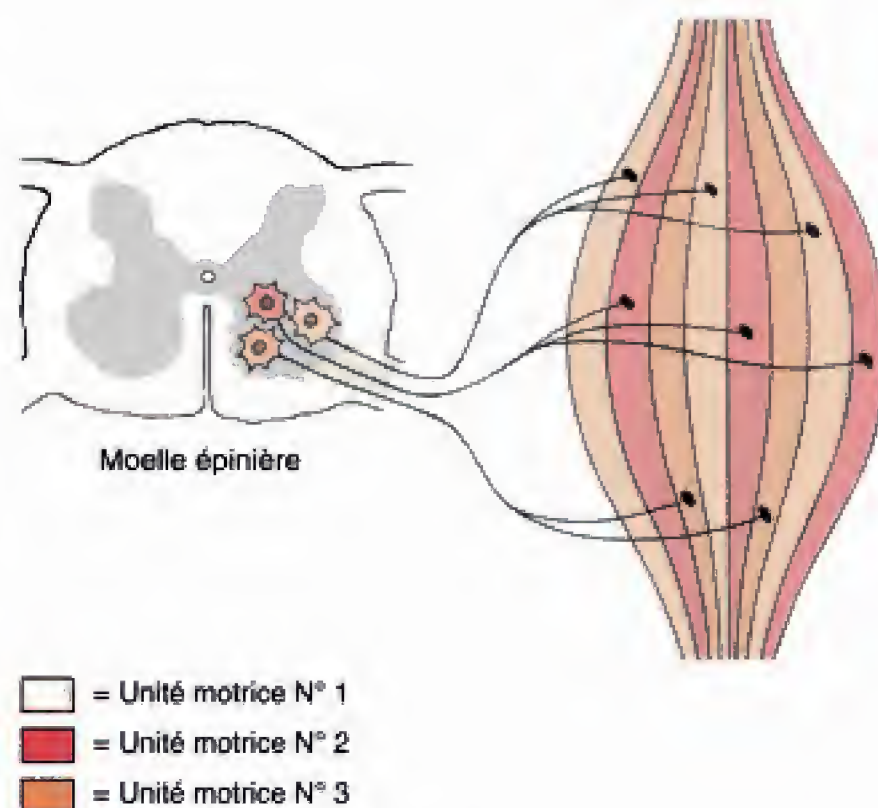
Un unique potentiel d'action cause une secousse musculaire qui est une contraction trop faible et trop brève pour être utile et ne se produit pas normalement dans l'organisme. Les fibres musculaires d'un muscle peuvent coopérer pour produire des contractions plus fortes que la secousse ; la force développée par un même muscle est différente selon qu'un sujet prend une feuille de papier ou soulève un poids d'une vingtaine de kilos. Les deux facteurs dont dépend la gradation de la force du muscle sont : 1) le nombre de fibres du muscle qui se contractent, et 2) la force développée par chacune des fibres qui se contractent. Ce sont ces deux facteurs que nous allons étudier maintenant.

### ■ Le nombre de fibres d'un muscle qui se contractent dépend du nombre d'unités motrices recrutées

Plus il y a de fibres qui se contractent, plus grande est la force développée par le muscle ; les gros muscles faits de nombreuses fibres produisent évidemment plus de force que les petits muscles contenant peu de fibres.

Chaque muscle est innervé par plusieurs motoneurones. À l'entrée dans un muscle, le motoneurone se ramifie et chaque terminaison axonale innerve une seule fibre musculaire (● figure 8-13). Un motoneurone innerve plusieurs fibres mais une fibre est innervée par un seul motoneurone. Quand un motoneurone est activé, toutes les fibres musculaires sur lesquelles il se termine se contractent simultanément. L'ensemble constitué par un motoneurone et toutes les fibres qu'il innerve est une **unité motrice**. Les fibres musculaires d'une unité motrice sont dispersées dans le muscle ; leur contraction simultanée dans les régions du muscle où elles sont situées produit une contraction répartie dans le muscle mais faible. Plus la force de contraction doit être grande, plus grand doit être le nombre d'unités motrices activées ; ceci porte le nom de **recrutement des unités motrices**.

L'augmentation de la force de contraction sous l'effet du recrutement d'unités motrices dépend de leur taille, c'est-à-dire du nombre de fibres innervées par un même motoneurone. Tant ce nombre que celui des unités motrices d'un muscle varie énormément selon le muscle et son rôle. Dans les muscles qui produisent des mouvements fins et précis, comme les muscles de la main et les muscles oculomoteurs, il peut y avoir seulement une douzaine de fibres par unité motrice. L'effet supplémentaire sur la force de contraction du recrutement d'une unité motrice additionnelle est donc relativement limité. Un contrôle très précis de la contraction est donc assuré par ces petites unités motrices. Par contre les unités motrices des muscles produisant des mouvements puissants et grossiers, tels que ceux des membres inférieurs, contiennent jusqu'à 1 500 ou 2 000 fibres. Le recrutement d'unités motrices a donc un effet important sur la force du muscle. La force des contractions est acquise au prix de la moindre précision de la gradation de la force. Le nombre de fibres participant à une contraction dépend donc du nombre d'unités motrices recrutées et du nombre de fibres par unité motrice.



● FIGURE 8-13

Représentation schématique des unités motrices

Pour retarder ou prévenir la fatigue musculaire (c'est-à-dire l'impossibilité de maintenir la force de contraction au niveau voulu) pendant une contraction prolongée mettant en jeu une partie seulement des unités motrices, comme cela est nécessaire dans le cas des muscles supportant le poids du corps, il y a **recrutement asynchrone des unités motrices**. Cette alternance permet aux unités motrices qui viennent d'être actives de récupérer quand d'autres entrent en jeu à leur place ; ceci est coordonné de telle façon que la contraction ne soit pas saccadée. Le recrutement asynchrone d'unités motrices est seulement possible dans le cas de contractions submaximales au cours desquelles seules quelques unités motrices fournissent la force voulue. Pendant les contractions maximales auxquelles participent toutes les unités motrices, l'alternance entre celles-ci n'est pas possible pour prévenir la fatigue. C'est pour cela que l'on ne peut pas porter un objet lourd aussi longtemps qu'un objet léger.

### ■ La fréquence de stimulation influence la force produite par chaque fibre musculaire

La force du muscle ne dépend pas uniquement du nombre de fibres qui se contractent ; elle dépend aussi de la force produite



par chacune des fibres. Cette force dépend, à son tour, de plusieurs facteurs :

1. la fréquence de stimulation,
2. la longueur de la fibre avant le début de la contraction,
3. le degré de fatigue,
4. le diamètre de la fibre.

Ce paragraphe traite de la fréquence de stimulation (les autres facteurs seront étudiés plus loin).

Un potentiel d'action unique produit une secousse musculaire, mais de plus longues contractions sont dues à la stimulation répétée de la fibre. Que se passe-t-il quand un second potentiel d'action a lieu dans une fibre ? Si la fibre s'est complètement relâchée avant que ne se produise le second potentiel d'action, il y a une seconde secousse identique à la première (● figure 8-14a). La séquence excitation-contraction est la même dans les deux cas. Par contre, si la fibre est stimulée pour la deuxième fois avant qu'elle ne soit complètement relâchée, le second potentiel d'action cause une seconde secousse qui s'additionne à la première (● figure 8-14b). Les deux secousses, consécutives aux deux potentiels d'action, se superposent et la force résultante est supérieure à celle d'une secousse unique. Cette **sommation temporelle**, dite **tétanos incomplet**, a quelque analogie avec celle des PPSEs des neurones postsynaptiques (cf. p. 89).

La sommation temporelle des secousses est possible parce que la durée du potentiel d'action, 1 à 2 ms, est très inférieure à celle de la secousse (100 ms). Il faut se rappeler que, à la suite d'un potentiel d'action, il y a une brève période réfractaire pendant laquelle il ne peut y avoir de nouveau potentiel d'action (cf. p. 82). La sommation des potentiels d'action est donc impos-

sible puisqu'il faut que le potentiel de membrane soit revenu à sa valeur de repos pour qu'un potentiel d'action soit à nouveau possible. Mais comme le potentiel d'action et la période réfractaire sont terminés bien avant que la secousse musculaire ne le soit, la fibre peut être stimulée à nouveau alors qu'il persiste une certaine activité contractile. C'est ce qui permet la sommation de la réponse mécanique.

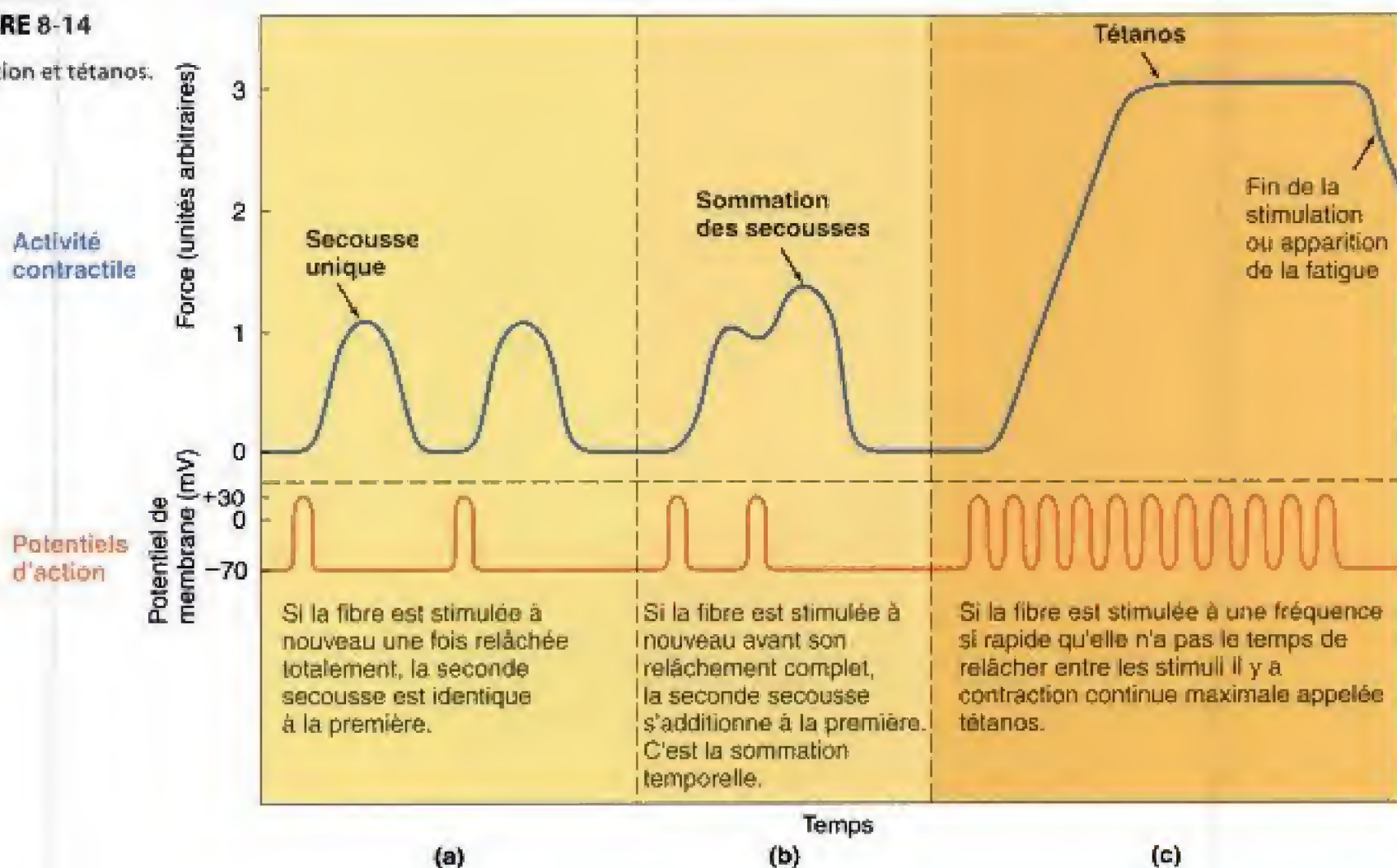
Si la fréquence de stimulation est suffisamment rapide pour que la fibre n'ait pas la possibilité de se relâcher entre les stimuli, une contraction continue de force maximale, appelée **tétanos parfait**, est produite (● figure 8-14c). La force au cours du tétanos est en général trois à quatre fois supérieure à celle d'une secousse (ne pas confondre le tétanos musculaire, qui est un phénomène normal, avec la maladie de même nom (cf. p. 92).

### ■ La sommation des secousses est due à l'augmentation durable du calcium dans le cytosol

Quel est le mécanisme du tétanos incomplet et du tétanos parfait à l'échelle de la cellule ? La force produite par la contraction d'une fibre musculaire croît au fur et à mesure que les filaments fins s'enfoncent plus profondément entre les filaments épais sous l'effet de l'activité cyclique des ponts d'union. Avec l'augmentation de la fréquence de stimulation, le chevauchement des filaments et la force produite augmentent jusqu'à ce que le tétanos soit parfait. La quantité de  $\text{Ca}^{2+}$  libéré à la suite d'un seul potentiel d'action est suffisante pour interagir avec toutes les molécules de troponine de la fibre de sorte que tous les ponts d'union prennent part à la réponse contractile. Comment la répétition des

● FIGURE 8-14

Sommation et tétanos.





potentiels d'action peut-elle causer une plus forte réponse ? La réponse tient à la durée pendant laquelle il y a suffisamment de  $\text{Ca}^{2+}$  disponible.

L'activité cyclique des ponts d'union persiste tant qu'il y a assez de  $\text{Ca}^{2+}$  pour maintenir le complexe tropomyosine-troponine éloigné des sites de liaison de l'actine. La longueur de chaque complexe tropomyosine-troponine correspond à sept molécules d'actine. La liaison d'un ion  $\text{Ca}^{2+}$  à une molécule de troponine démasque donc seulement sept sites de liaison d'actine filamenteuse.

Dès que du  $\text{Ca}^{2+}$  est libéré sous l'action du potentiel d'action le réticulum sarcoplasmique commence à le renvoyer par pompage dans les citernes latérales. Avec la diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique due à son retour dans les citernes latérales, il reste moins de  $\text{Ca}^{2+}$  capable de se lier à la troponine de sorte que certains des complexes tropomyosine-troponine reviennent à la position de blocage des sites de liaison de l'actine. Il y a donc, au cours d'une secousse unique, réduction progressive du nombre de ponts d'union capables d'activité cyclique. Comme tous les ponts d'union ne disposent pas d'un site de liaison disponible, la force de contraction d'une secousse unique n'est pas maximale.

Si les potentiels d'action et les secousses sont suffisamment espacés pour que la totalité du  $\text{Ca}^{2+}$  libéré lors de la première contraction ait réintégré par pompage les citernes latérales dans l'intervalle, la secousse produite par le second potentiel d'action est identique à la première. Par contre, si le second potentiel d'action cause la libération supplémentaire de  $\text{Ca}^{2+}$  alors que le  $\text{Ca}^{2+}$  libéré sous l'effet du premier potentiel d'action n'a pas encore été totalement repris par le réticulum sarcoplasmique, la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol reste forte, ce qui permet à plus de ponts d'union de rester actifs pendant plus longtemps et la force développée augmente. La durée pendant laquelle la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol reste haute et par conséquent la force de contraction augmentent avec la fréquence des potentiels d'action jusqu'à ce que le téτανos soit parfait. Au cours de celui-ci le nombre de sites de liaison de l'actine découverts, l'activité cyclique des ponts d'union et la force développée sont maximaux.

Les muscles squelettiques étant stimulés par les motoneurones, le système nerveux a un rôle fondamental pour régler la force développée. Les deux facteurs de la gradation de la contraction sont le *nombre d'unités motrices stimulées* et la *fréquence de leur stimulation*. Les aires du cerveau qui gouvernent la motricité exploitent la combinaison du téτανos et du recrutement asynchrone des unités motrices pour obtenir des contractions harmonieuses, sans saccades.

D'autres facteurs que les facteurs nerveux exercent aussi leur influence sur la force de contraction. Parmi eux, il y a la longueur de la fibre avant la contraction, appelée longueur initiale, étudiée dans le paragraphe suivant.

## ■ Il y a une longueur optimale du muscle à partir de laquelle la contraction produit une force maximale

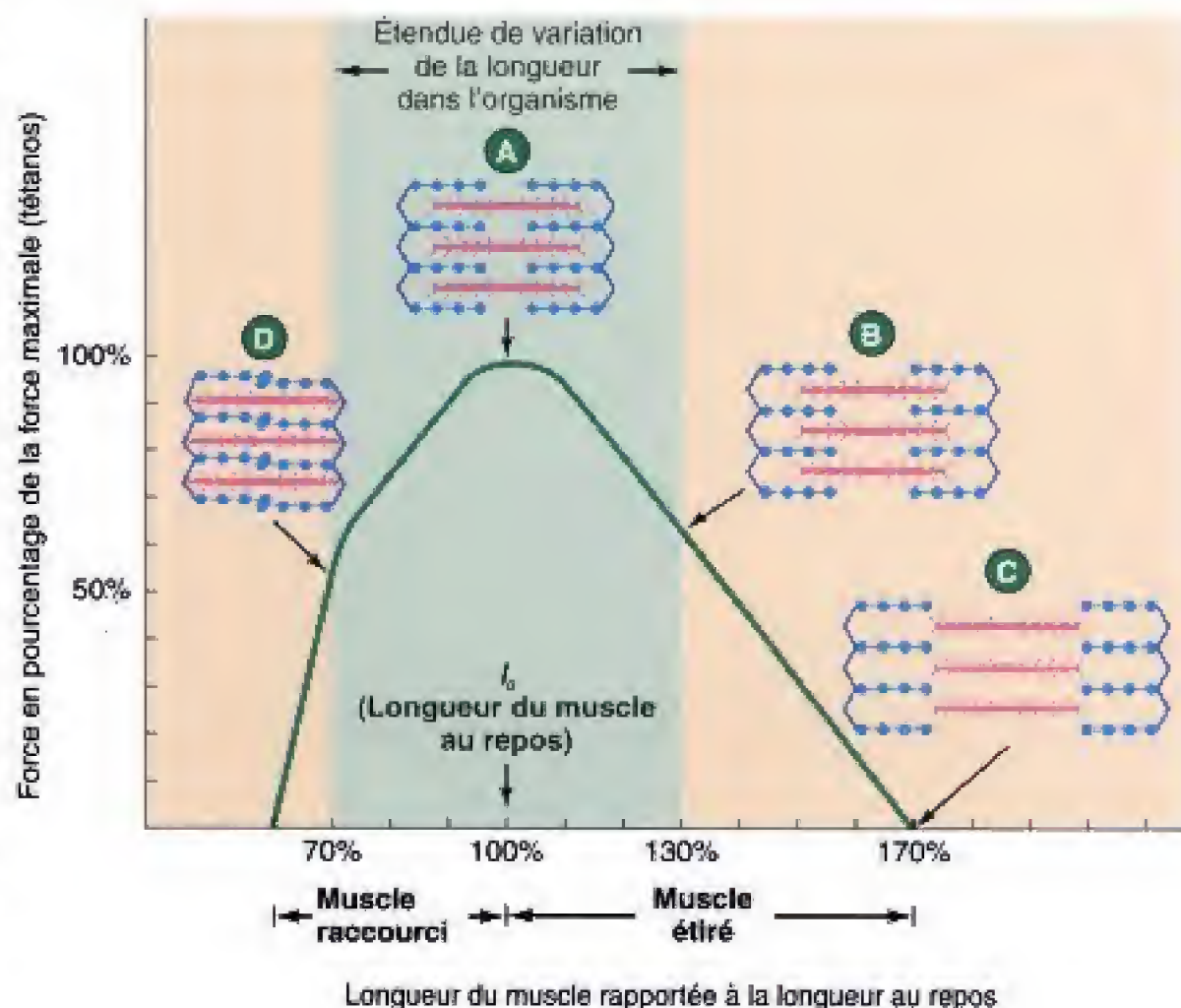
Il y a une relation entre la longueur du muscle avant la contraction et la force produite par chaque fibre pendant le téτανos. Chaque muscle a une **longueur optimale** ( $l_0$ ) à laquelle correspond la force maximale produite lors du téτανos. À toute autre longueur initiale, supérieure ou inférieure à  $l_0$ , correspond au cours du téτανos une force moindre que celle produite au cours du téτανos à la longueur optimale. Cette relation force-longueur s'explique par le glissement des filaments.

### À LONGUEUR OPTIMALE ( $l_0$ )

À  $l_0$ , qui correspond à la force maximale (point A, ● figure 8-15), les filaments fins sont en face de toute la partie des filaments épais portant les ponts d'union. À cette longueur le nombre de

### ● FIGURE 8-15

**Relation force-longueur** La contraction maximale du téτανos est obtenue quand la fibre musculaire est à sa longueur optimale ( $l_0$ ) avant le début de la contraction car il y a alors chevauchement optimal des ponts d'union des filaments épais et des sites de liaison des filaments fins aux ponts d'union A. La force de contraction diminue, par rapport au téτανos, quand la fibre est à une longueur inférieure ou supérieure à  $l_0$  avant la contraction. Quand elle est plus longue, le nombre de sites de liaison des filaments fins accessibles est réduit car il y a désengagement de ceux-ci par rapport aux filaments épais B et C. Quand la fibre est plus courte, il y a également moins de sites de liaison en regard des ponts d'union car il y a chevauchement des filaments fins D. En outre, le raccourcissement et la production de force sont limités par le fait que les filaments épais viennent buter sur les lignes Z D. Dans l'organisme, la longueur des muscles au repos est proche de  $l_0$ . En outre, du fait des contraintes dues à leur fixation sur les pièces du squelette, les muscles ne peuvent pas varier de plus de 30 % par rapport à  $l_0$  dans un sens ou dans l'autre (l'étendue de variation est indiquée par la bande verte). Aux extrémités de cette étendue de variation les muscles sont encore capables de produire environ 50 % de la force maximale du téτανos.





sites de liaison de l'actine en mesure de se lier aux ponts d'union est maximal. Dans la partie centrale des filaments épais que les filaments fins n'atteignent pas à  $l_0$ , il n'y a pas de ponts d'union ; seules sont présentes les queues des molécules de myosine.

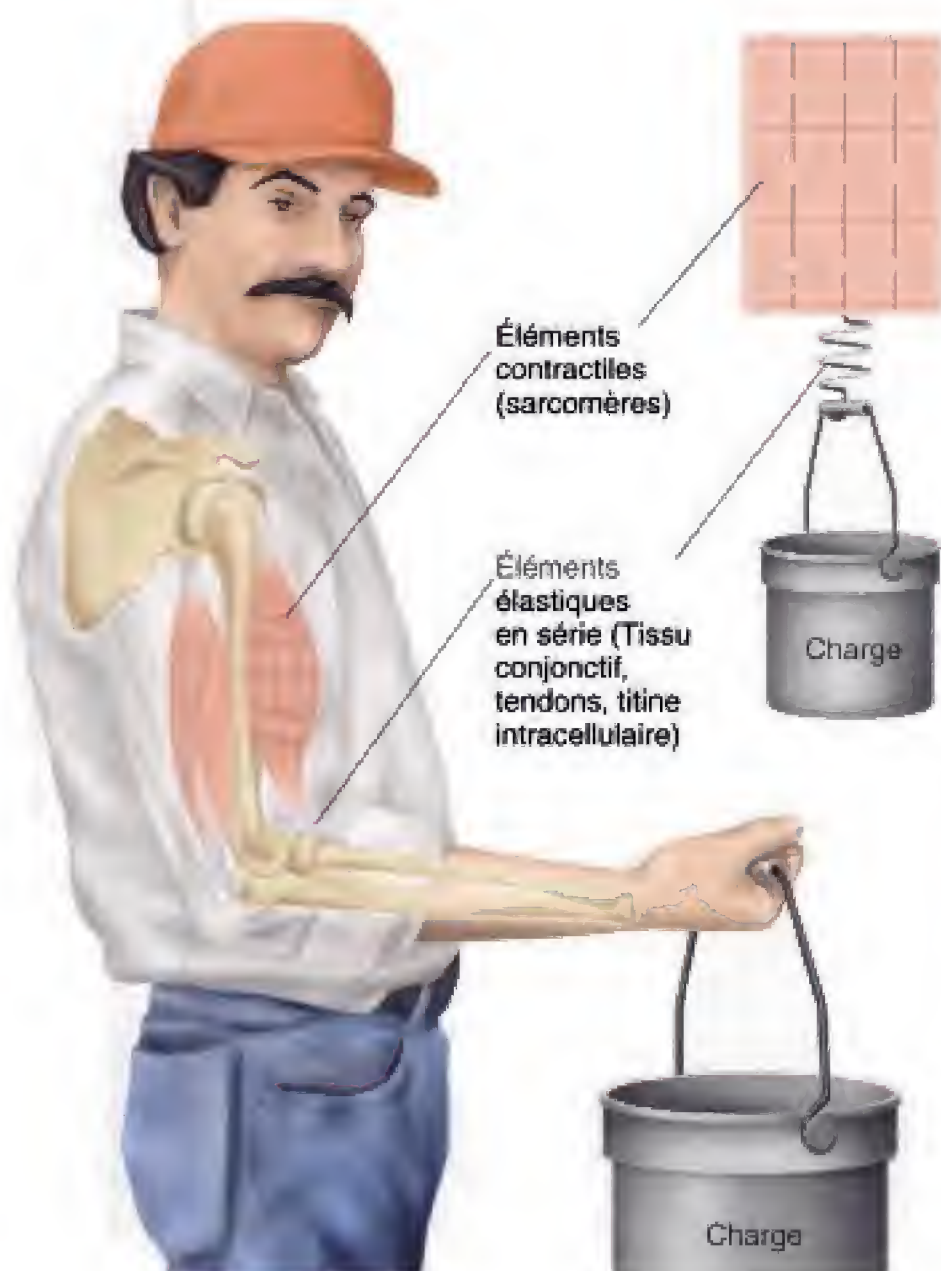
### AUX LONGUEURS SUPÉRIEURES À $l_0$

À de plus grandes longueurs, quand le muscle est étiré de façon passive (point B), les filaments fins sont plus ou moins attirés vers l'extérieur ce qui réduit le nombre de sites de liaison de l'actine accessibles aux ponts d'union ; certains ponts d'union n'ont plus de sites de liaison en face d'eux et ne peuvent pas servir, d'où une moindre production de force. Quand le muscle est environ 70 % plus long qu'à  $l_0$ , les filaments fins sont complètement en dehors des filaments épais (point C) de sorte qu'il ne peut plus y avoir de ponts d'union actifs et de contraction.

### AUX LONGUEURS INFÉRIEURES À $l_0$

Si un muscle est plus court que  $l_0$  avant la contraction (point D) la force produite est réduite. Il y a à cela deux raisons :

1. Les filaments fins des moitiés opposées du sarcomère se chevauchent, ce qui réduit le nombre de sites d'actine accessibles aux ponts d'union.
2. Les filaments épais finissent par buter sur les lignes Z, ce qui empêche tout raccourcissement supplémentaire.



### LIMITES À LA LONGUEUR DU MUSCLE

Les longueurs extrêmes auxquelles la production de force par le muscle n'est plus possible correspondent à des situations expérimentales sur des muscles isolés et stimulés à différentes longueurs initiales. Dans l'organisme la longueur des muscles au repos est proche de leur longueur optimale ; ils sont donc capables de produire une force quasi maximale dans la plupart des situations. De fait, en raison de leur fixation aux pièces squelettiques les muscles ne peuvent être allongés ou raccourcis de plus de 30 % par rapport à leur longueur optimale et habituellement s'écartent beaucoup moins de celle-ci. Même dans les situations extrêmes, soit à 70 ou 130 % de  $l_0$ , les muscles peuvent encore produire environ 50 % de leur force maximale.

Les facteurs influençant la force produite lors de la contraction du muscle — la fréquence de stimulation et la longueur avant la contraction — peuvent changer d'une contraction à l'autre. D'autres déterminants de la force des fibres musculaires — les possibilités métaboliques de la fibre en regard de la résistance à la fatigue et son diamètre — ne changent pas entre les contractions mais dépendent du type de fibre et peuvent varier au fil du temps. Ces facteurs seront envisagés quand nous en aurons terminé avec l'étude de la mécanique du muscle.

### La force est transmise aux os par l'élément élastique en série mis sous tension par l'élément contractile

La force est produite dans les sarcomères, qui sont l'élément contractile des muscles, du fait de l'activité des ponts d'union et du glissement des filaments. Mais les sarcomères ne sont pas fixés directement aux pièces du squelette. La force produite par les éléments contractiles est transmise à celles-ci par du tissu conjonctif et des tendons pour que les os soient mobilisés. Le tissu conjonctif ainsi que d'autres constituants du muscle, comme le réticulum sarcoplasmique, ont une certaine élasticité. Les éléments qui ne sont pas contractiles, forment l'élément élastique en série ; leur comportement est analogue à celui d'un ressort qui serait placé entre les éléments contractiles générateurs de force et la pièce squelettique solidaire de la charge à déplacer (● figure 8-16). Le raccourcissement des sarcomères étire les éléments élastiques en série. C'est la force transmise par ces éléments étirés qui déplace les pièces squelettiques.

Un muscle typique est fixé à deux os au moins par les tendons qui prolongent ses deux extrémités (● figure 8-17). Au cours du raccourcissement lié à la contraction du muscle, les pièces squelettiques se déplacent l'une par rapport à l'autre et

### ● FIGURE 8-16

**Rapport entre les éléments contractiles et les éléments élastiques en série dans la transmission de la force musculaire aux pièces du squelette**  
La force musculaire est transmise aux os par l'intermédiaire de l'étirement et de la mise sous tension du tissu conjonctif du muscle et des tendons sous l'effet du raccourcissement des sarcomères lié au cycle des ponts d'union





● FIGURE 8-17

Extension et flexion de l'avant-bras

l'angle qu'elles forment varie. Par exemple, la *flexion* de l'avant-bras sur le bras au niveau du coude est due à la contraction du biceps, son *extension* à celle du triceps. On qualifie généralement d'origine l'extrémité du muscle fixée à la pièce la moins mobile du squelette.

Toutefois la contraction n'est pas toujours suivie de raccourcissement du muscle et de déplacement osseux. Pour qu'un muscle puisse se raccourcir, il faut que la force qu'il produit soit supérieure à la force qui s'oppose au déplacement osseux. Dans le cas de la flexion du coude, la force opposée, ou charge, est le poids de l'objet à soulever. Même quand la flexion a lieu à vide, il y a une charge, minime, à soulever ; c'est le poids de l'avant-bras qu'il faut déplacer dans le champ de la gravité.

### ■ Il y a deux modes de contraction, isotonique et isométrique

Il y a deux types fondamentaux de contraction selon que la longueur du muscle change au cours de celle-ci. Dans la **contraction isotonique**, la force reste constante tandis que le muscle se raccourcit. Dans la **contraction isométrique**, le raccourcissement du muscle est empêché de sorte que la force est produite à longueur constante. (C'est au cours d'expériences de contraction isométrique que l'on peut établir la relation force-longueur du muscle par stimulation maximale à différentes longueurs initiales, NdT). Les mêmes événements ont lieu dans le muscle au cours des deux types de contraction : l'excitation du muscle déclenche le processus contractile ; l'activité cyclique des ponts d'union a lieu ; le glissement des filaments raccourcit les sarcomères ce qui étire l'élément élastique en série qui applique la force sur les pièces squelettiques à l'insertion des tendons.

Soit le cas du biceps et du soulèvement d'un objet. Quand la force produite par le biceps l'emporte sur la force opposée exercée par le poids de l'objet, le muscle se raccourcit et l'objet est soulevé ; comme le poids de l'objet soulevé ne change pas la force reste constante pendant le raccourcissement. C'est une

contraction **isotonique** (à force constante). Les contractions isotoniques ont lieu au cours des mouvements et du travail effectués en déplaçant des objets.

Que se passe-t-il si l'on essaye de déplacer un objet trop lourd, ou en d'autres termes si la force produite est inférieure à celle qui est nécessaire pour soulever la charge ? En pareil cas, le muscle ne peut pas se raccourcir et sa longueur reste inchangée malgré la force produite ; il s'agit de contraction **isométrique** (à longueur constante). De telles contractions isométriques ont également lieu quand la force produite est de façon délibérée inférieure à celle nécessaire au déplacement de la charge. Il s'agit alors de garder au muscle une longueur constante alors même qu'il pourrait produire une plus grande force. C'est ce qui se passe dans le maintien de la posture, par exemple dans le cas des muscles des membres inférieurs en position debout, ou pour maintenir un objet immobile. Pendant un mouvement il peut y avoir alternance de deux types de contraction. Par exemple quand on prend un livre, il y a d'abord contraction isotonique pour le soulever, puis contraction isométrique pour le garder immobile devant les yeux.

### CONTRACTION ISOTONIQUE EXCENTRIQUE ET CONCENTRIQUE

Il y a en réalité deux types de contraction isotonique, **concentrique** et **excentrique**. Dans les deux cas la longueur du muscle change à force constante. Dans une **contraction concentrique**, le muscle se raccourcit, tandis qu'il s'allonge au cours d'une **contraction excentrique** car il est étiré par une force externe pendant la contraction. En pareil cas, l'activité contractile s'oppose à l'étirement. Poser un poids par terre est un exemple de contraction excentrique : les fibres du biceps s'allongent pendant cette action alors même qu'elles se contractent produisant la force qui soutient l'objet.



## AUTRES TYPES DE CONTRACTION

*In vivo*, il n'y a pas seulement des contractions isotoniques ou isométriques. Il est fréquent que la force et la longueur changent pendant les contractions. Par exemple, lorsque l'on bande un arc, la force produite par le biceps augmente au fur et à mesure de la résistance opposée par l'arc tandis que sa longueur diminue. De telles contractions ont donc lieu à force et longueur variables.

Certains muscles squelettiques, qui ne sont pas attachés à des os à leurs deux extrémités, causent cependant des déplacements. C'est, par exemple le cas des muscles de la langue dont une extrémité est libre. Leur contraction isotonique déplace la langue ce qui permet la parole et l'alimentation. Quelques muscles squelettiques, qui n'ont aucune attache osseuse, ne causent pas de mouvements. Ce sont des anneaux musculaires, appelés sphincters, dont la contraction isotonique s'oppose à l'évacuation hors de l'organisme de l'urine et des fèces.

### ■ La vitesse de raccourcissement est fonction de la charge

La charge est aussi un déterminant important de la vitesse de raccourcissement. Plus la charge est grande, moins le raccourcissement d'une fibre musculaire (ou d'un nombre invariable de fibres se contractant) est rapide pendant les contractions isotoniques. La vitesse de raccourcissement est maximale en l'absence de charge et est nulle quand la charge l'emporte sur la force maximale du téтанos (contraction isométrique sans raccourcissement). On en fait quotidiennement l'expérience : il est possible de soulever rapidement un objet léger, tandis que l'on ne peut le faire que lentement si l'objet est lourd. La relation entre la force et la vitesse est une propriété fondamentale du muscle ; elle est probablement due au fait que la flexion des ponts d'union est plus lente quand la charge est importante.

Passons maintenant aux propriétés métaboliques qui permettent aux muscles d'effectuer leur travail.

## TYPES DE FIBRES ET MÉTABOLISME DU MUSCLE SQUELETTIQUE

L'ATP est nécessaire lors de trois étapes de la contraction et de la relaxation :

1. le clivage de l'ATP par l'ATPase de la myosine fournit l'énergie indispensable aux ponts d'union,
2. la liaison (mais non pas le clivage) d'une nouvelle molécule d'ATP permet au pont d'union de se détacher de l'actine à la fin de son cycle afin que celui-ci puisse recommencer. L'ATP est clivée secondairement pour fournir l'énergie au cycle suivant du pont d'union,
3. le retour par transport actif de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique pendant le relâchement dépend également de l'énergie fournie par le clivage d'ATP.

### ■ Il y a différents modes de production d'ATP dans les fibres musculaires

L'approvisionnement en ATP, qui est la seule source d'énergie directement utilisable, doit être continu pour que l'activité

contractile se prolonge. Les stocks d'ATP immédiatement disponibles sont peu importants dans le muscle mais il y a trois sources d'ATP additionnel nécessaire à la contraction musculaire : 1) le transfert d'un phosphate à fort contenu en énergie de la créatine-phosphate à l'ADP ; 2) la phosphorylation oxydative (cycle de l'acide citrique et chaîne de transport d'électrons) ; et 3) la glycolyse.

## CRÉATINE PHOSPHATE

La créatine-phosphate est le premier gisement d'énergie exploité au début de l'activité contractile. De même que l'ATP, la créatine-phosphate contient un groupe phosphate riche en énergie qui peut être donné à l'ADP pour former de l'ATP. Un muscle au repos contient environ cinq fois plus de créatine phosphate que d'ATP. Il y a de ce fait plus d'énergie en stock dans le pool de créatine-phosphate. Au début de la contraction, une fois que les faibles réserves d'ATP ont été consommées, de l'ATP supplémentaire est rapidement reconstitué par le transfert de phosphate et d'énergie de la créatine-phosphate à l'ADP. Comme une seule réaction enzymatique intervient dans ce transfert d'énergie, la production d'ATP à partir de la créatine-phosphate est rapide, en une fraction de seconde.

La créatine-phosphate est la source initiale d'ATP supplémentaire au début de l'exercice. La concentration d'ATP reste relativement stable au début de la contraction mais il y a déplétion de la créatine-phosphate. De fait, au cours de contractions intenses mais brèves, comme le saut en hauteur, le lever de poids et le sprint, l'énergie vient essentiellement de l'ATP produit à partir de la créatine-phosphate, les autres sources d'énergie n'ayant pas le temps d'être mises à contribution avant que l'activité ne soit achevée. Le stock de créatine-phosphate fournit l'énergie durant la première minute de l'exercice tout au plus.

## PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

Si l'activité contractile se poursuit, le muscle doit faire appel aux autres sources d'ATP, la phosphorylation oxydative et la glycolyse. Ce sont des voies métaboliques comprenant de multiples étapes qui prennent du temps pour fournir l'ATP nécessaire aux besoins en énergie du muscle, temps pendant lequel l'énergie est fournie par le système de la créatine-phosphate qui ne comporte qu'une seule étape.

La phosphorylation oxydative a lieu dans les mitochondries du muscle quand il y a suffisamment d'oxygène (cf. p. 29). Elle fournit beaucoup de molécules d'ATP pour chaque molécule de nutriment consommée mais elle est relativement lente à cause des nombreuses étapes qu'elle comprend.

Pendant l'exercice léger, comme la marche ou modéré, comme le « jogging », les cellules musculaires obtiennent suffisamment d'ATP grâce à la phosphorylation oxydative pour couvrir leur besoin d'énergie pendant longtemps. Il est nécessaire que les muscles soient suffisamment approvisionnés en  $\text{O}_2$  et nutriments par l'appareil circulatoire pour que la phosphorylation oxydative soit suffisante pour la poursuite de l'exercice. Ce type d'activité physique est appelé exercice d'endurance ou exercice aérobie (avec  $\text{O}_2$ ).

## GLYCOLYSE

L'apport d' $\text{O}_2$  aux muscles a des limites ; les appareils respiratoire et circulatoire ne peuvent pas fournir aux muscles actifs plus



qu'une certaine quantité d'O<sub>2</sub>. De plus, au cours de contractions très vigoureuses, les vaisseaux situés dans le muscle sont comprimés, ce qui peut limiter l'apport de sang et donc d'O<sub>2</sub> aux fibres. Même s'il y a suffisamment d'O<sub>2</sub> disponible, la phosphorylation oxydative, qui est un processus relativement lent, peut être insuffisante pour produire assez rapidement l'ATP nécessaire au muscle lors d'une activité intense. La consommation d'énergie du muscle peut augmenter jusqu'à 100 fois entre le repos et une activité intense. Si la production d'ATP par la phosphorylation oxydative n'arrive pas à suivre le besoin d'ATP quand l'intensité de l'exercice augmente, la glycolyse est mise à contribution pour fournir l'ATP (cf p. 27). La glycolyse aboutit à des produits destinés à entrer dans la voie de la phosphorylation oxydative mais elle n'est pas nécessairement suivie par celle-ci. Par la glycolyse, une molécule de glucose est scindée en deux molécules d'acide pyruvique avec production de deux molécules d'ATP. Au cours de la phosphorylation oxydative, l'acide pyruvique est dégradé avec fourniture d'énergie supplémentaire. La glycolyse a deux avantages par rapport à la phosphorylation oxydative : (1) elle produit de l'ATP en l'absence d'O<sub>2</sub> (en anaérobie, c'est-à-dire sans O<sub>2</sub>) et (2) elle est plus rapide qu'elle car elle, comporte moins d'étapes. Quoiqu'elle produise beaucoup moins de molécules d'ATP par molécule de glucose consommée, elle peut l'emporter sur la phosphorylation oxydative pendant un certain temps s'il y a suffisamment de glucose. C'est le cas de l'exercice anaérobie à forte intensité.

La glycolyse peut, certes, permettre un exercice intense quand la capacité de fourniture d'O<sub>2</sub> par la phosphorylation oxydative est dépassée, mais elle a deux conséquences. Premièrement, la consommation de nutriments est très importante à cause du faible rendement de la conversion de l'énergie des nutriments en ATP comparé à celui de la phosphorylation oxydative (par molécule de glucose consommé la glycolyse fournit deux molécules d'ATP au lieu de 36 au cours de la phosphorylation oxydative). Les cellules musculaires stockent du glucose en quantité limitée sous forme de glycogène, mais il y a déplétion rapide de celui-ci au cours de la glycolyse anaérobie. Deuxièmement, quand le produit final de la glycolyse anaérobie, qui est l'acide pyruvique, n'est pas pris en charge par la phosphorylation oxydative, il est converti en acide lactique dont l'accumulation a été tenue pour responsable de la douleur musculaire qui accompagne un exercice très intense (la douleur et les courbatures qui surviennent plusieurs heures après un exercice inhabituel sont, elles, probablement dues à des altérations structurelles réversibles). En outre, l'acide lactique, qui passe dans le sang, est responsable de l'acidose métabolique qui accompagne l'exercice physique intense. La déplétion des réserves d'énergie et l'accumulation d'acide lactique sont probablement à l'origine de la fatigue musculaire, c'est-à-dire de l'incapacité du muscle de répondre par une activité contractile de même intensité à une stimulation inchangée. De ce fait, l'exercice très intense, qui est un exercice anaérobie, ne peut pas être poursuivi longtemps par opposition à l'exercice aérobie qui peut l'être.

## ■ La consommation d'oxygène est nécessairement accrue pendant la récupération de l'exercice

Un sujet continue à respirer profondément et rapidement une fois l'exercice terminé. Le besoin d'un apport d'oxygène accru pendant la récupération est dû à plusieurs facteurs. Le mieux

connu est la dette d'oxygène contractée pendant l'exercice au cours duquel des besoins en ATP ont été couverts par d'autres moyens que la phosphorylation oxydative, à savoir la glycolyse et la créatine-phosphate. Il faut en effet de l'oxygène pour restaurer les stocks d'énergie correspondants. Pendant l'exercice, les stocks de créatine-phosphate et de glycogène ont été réduits et de l'acide lactique peut s'être accumulé ; l'importance de ces phénomènes dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice. Pendant la récupération, la créatine-phosphate est reconstituée, l'acide lactique est métabolisé et les stocks de glycogène sont reconstitués au moins partiellement. Toutes les réactions biochimiques qui participent à cette récupération nécessitent de l'oxygène qui est fourni grâce à la persistance de l'activité accrue de l'appareil respiratoire pendant plusieurs minutes après l'arrêt de l'exercice.

Une partie de la prise d'oxygène accrue après l'exercice n'est pas due au remboursement de la dette d'O<sub>2</sub> mais dépend de perturbations générales du métabolisme consécutives à l'exercice. Par exemple, la sécrétion d'adrénaline, une hormone qui augmente la consommation d'O<sub>2</sub>, augmente durant l'exercice. Tant que la concentration d'adrénaline n'est pas retombée à sa valeur de base, la consommation d'O<sub>2</sub> reste supérieure à sa valeur au repos. De plus pendant l'exercice la température du corps augmente de quelques degrés Celsius. L'augmentation de la température accélère les réactions chimiques ce qui rend compte d'une fraction de l'excès de la consommation d'O<sub>2</sub> après l'exercice tant que la température n'est pas redevenue normale.

## ■ Il y a trois variétés de fibres musculaires en fonction de différences dans la production et l'hydrolyse de l'ATP

Les fibres musculaires sont classées en trois catégories en fonction de leurs propriétés biochimiques (▲ tableau 8-1) :

1. les fibres oxydatives lentes (type I),
2. les fibres oxydatives rapides (type IIa),
3. les fibres glycolytiques rapides (type IIb).

Comme leur nom l'indique, les deux principales différences entre ces fibres sont leur vitesse de contraction (lente ou rapide) et la nature de l'équipement enzymatique qu'elles utilisent de façon prioritaire pour produire de l'ATP (glycolytique ou oxydatif).

### FIBRES LENTES ET FIBRES RAPIDES

L'activité ATPase de la myosine est plus importante dans les fibres rapides que dans les lentes. Plus l'activité ATPase est importante, plus vite l'ATP est clivé et plus rapidement l'énergie est disponible pour l'activité cyclique des ponts d'union. Ceci a pour conséquence une secousse plus rapide que celle des fibres où l'ATP est scindé moins rapidement. Il y a donc deux facteurs déterminant la vitesse de contraction d'un muscle : la charge (relation force-vitesse) et l'activité ATPase de la myosine (secousse rapide ou lente).

### FIBRES OXYDATIVES ET FIBRES GLYCOLYTIQUES

Les fibres diffèrent aussi par leur faculté de synthétiser l'ATP. Celles qui ont la plus grande capacité de synthèse sont les plus résistantes à la fatigue. Certaines fibres sont surtout équipées pour la phosphorylation oxydative, d'autres le sont surtout pour



▲ **TABEAU 8-1**

Caractéristiques des fibres du muscle squelettique

| PROPRIÉTÉS                                  | Oxydative<br>lente<br>(type I) | Oxydative<br>rapide<br>(type IIa) | Glycolytique<br>rapide<br>(type IIb) |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Activité ATPase<br>de la myosine            | Faible                         | Forte                             | Forte                                |
| Vitesse de<br>contraction                   | Lente                          | Rapide                            | Rapide                               |
| Résistance à la<br>fatigue                  | Grande                         | Intermédiaire                     | Faible                               |
| Capacité de<br>phosphorylation<br>oxydative | Forte                          | Forte                             | Faible                               |
| Enzymes de la<br>glycolyse anaérobie        | Peu                            | Intermédiaire                     | Beaucoup                             |
| Mitochondries                               | Beaucoup                       | Beaucoup                          | Peu                                  |
| Capillaires                                 | Beaucoup                       | Beaucoup                          | Peu                                  |
| Contenu en<br>myoglobine                    | Fort                           | Fort                              | Faible                               |
| Couleur des fibres                          | Rouge                          | Rouge                             | Blanche                              |
| Contenu en<br>glycogène                     | Faible                         | Intermédiaire                     | Fort                                 |

la glycolyse. Comme la phosphorylation oxydative produit beaucoup plus d'ATP par molécule de nutriment consommée, cette voie métabolique puise peu dans les stocks d'énergie ; de plus elle ne produit pas d'acide lactique. C'est pourquoi les fibres oxydatives sont plus résistantes à la fatigue que les fibres glycolytiques.

Ces deux types de fibres diffèrent par d'autres propriétés (▲ tableau 8-1). Il n'est pas étonnant que les fibres oxydatives, lentes et rapides, contiennent beaucoup de mitochondries qui sont les organites où se trouvent les enzymes de la phosphorylation oxydative. Comme l'oxygène est indispensable pour cette voie métabolique, ces fibres ont aussi un réseau dense de capillaires. Les fibres oxydatives sont également riches en myoglobine, une molécule apparentée à l'hémoglobine, capable de stocker un peu d'oxygène et surtout d'accélérer le transfert d'O<sub>2</sub>

du sang vers les fibres musculaires. La myoglobine, qui facilite l'activité métabolique des fibres oxydatives, est responsable de leur couleur rouge de même que l'oxyhémoglobine est responsable de la couleur rouge du sang artériel. Ces fibres sont pour cette raison souvent appelées **fibres rouges**.

Les fibres glycolytiques rapides, qui dépendent moins directement de l'oxygène, ont peu de mitochondries mais beaucoup d'enzymes de la glycolyse. Comme elles ont besoin de glucose consommé dans la glycolyse, elles contiennent un stock important de glycogène. Ayant moins besoin d'O<sub>2</sub>, elles ont aussi moins de capillaires et contiennent beaucoup moins de myoglobine que les fibres oxydatives. C'est pour cette raison qu'elles sont de couleur pâle de sorte qu'elles sont souvent appelées **fibres blanches** (le blanc de poulet est un exemple commun de muscle à fibres blanches par opposition aux autres muscles de fibres rouges).

### CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES DES TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES

Dans l'espèce humaine, la plupart des muscles contiennent un mélange des trois types de fibres dont les pourcentages respectifs sont en grande partie fonction du type d'activité dans lequel le muscle est spécialisé. Il y a une forte proportion de fibres oxydatives lentes dans les muscles capables de produire pendant longtemps et sans fatigue des contractions peu intenses ; c'est le cas des muscles dorsaux et de ceux des membres inférieurs qui supportent le poids du corps. Il y a prépondérance des fibres glycolytiques rapides dans les muscles du membre supérieur capables de produire des mouvements violents et rapides.

Le pourcentage des divers types de fibres diffère non seulement selon les muscles mais aussi selon les individus. Ceux qui ont pour des raisons génétiques plus de fibres rapides sont de bons candidats pour les sports nécessitant de la puissance et pour les épreuves de sprint, tandis que ceux qui ont plus de fibres oxydatives lentes sont prédisposés aux épreuves d'endurance, comme le marathon.

Bien entendu les facteurs génétiques ne sont pas la garantie de succès ; d'autres facteurs sont nécessaires comme la motivation et l'entraînement. De fait les possibilités métaboliques et mécaniques peuvent être considérablement modifiées selon ce qui leur est demandé. Voyons comment.

### ■ Les fibres musculaires s'adaptent en réponse aux demandes auxquelles elles sont soumises

Différents types d'exercice sont associés à différents modes de stimulation nerveuse des muscles actifs ce qui cause des adaptations des fibres musculaires les rendant capables de répondre plus efficacement aux tâches qui leur sont demandées. Ces modifications sont de deux types : modification de leur capacité de synthèse de l'ATP et changement de leur diamètre.

#### AMÉLIORATION DE LA CAPACITÉ OXYDATIVE

La pratique régulière d'exercices aérobie en endurance comme la natation ou le « jogging », occasionne des modifications du métabolisme des fibres oxydatives qui sont recrutées dans ce type d'exercice. Ces modifications permettent une meilleure utilisation de l'O<sub>2</sub>. Par exemple il y a augmentation dans ces fibres du nombre de mitochondries qui sont les organites où sont situés les enzymes du métabolisme oxydatif. Les muscles ainsi adaptés



Le contrôle des athlètes et l'exclusion des compétitions très médiatisée de ceux qui utilisent des substances interdites par les autorités sportives sont fortement controversés. Les stéroïdes androgènes anabolisants font partie de ces drogues (les stéroïdes sont une famille d'hormones, les androgènes provoquent l'apparition des caractères sexuels masculins et les anabolisants stimulent l'accroissement de la masse musculaire). Ces substances sont étroitement apparentées à la testostérone, l'hormone mâle naturelle, qui est, entre autres, responsable du développement de la musculature caractéristique du sexe masculin.

Quoique leur utilisation soit proscrite, ils sont utilisés par de nombreux athlètes notamment par les haltérophiles et les sprinters qui en attendent l'augmentation de leur masse musculaire et, par conséquent, de leur force musculaire. Des athlètes des deux sexes y ont recours afin d'augmenter leurs chances de gagner des compétitions. Les stéroïdes anabolisants sont également utilisés par les culturistes. Malheureusement l'utilisation de ces drogues tend à se répandre dans la jeunesse ; 5 % des lycéens américains en utilisent pour « faire du muscle » ou « améliorer leur apparence » selon une enquête faite en 1989 par l'Institut national sur la toxicomanie.

De fait, il est avéré que les stéroïdes à forte dose couplés à l'entraînement physique intense peuvent causer l'augmentation de la masse musculaire (masse maigre). Selon une étude, elle est de 5 kg chez des culturistes au terme de dix semaines de prise de stéroïdes. Il semble que la masse musculaire ait pu augmenter de près de 20 kg en un an chez certains utilisateurs de stéroïdes.

Les effets délétères de ces drogues l'emportent cependant sur les avantages que l'on en tire.

Chez les femmes, qui n'ont pratiquement pas d'hormones androgènes naturelles, les stéroïdes anabolisants non seulement favorisent

le développement de la musculature de type masculin et de la force, mais entraînent l'apparition d'autres caractéristiques du sexe masculin comme la pousse de la barbe et la voix grave. Plus encore, dans les deux sexes, ces drogues ont des effets néfastes sur les appareils reproducteurs, cardio-vasculaire et sur le foie et peuvent modifier certains comportements et entraîner l'addiction.

## Effets néfastes sur l'appareil reproducteur

Chez l'homme, la sécrétion de testostérone et la production du sperme par les testicules sont sous la dépendance d'hormones de l'hypophyse antérieure. Par une rétroaction négative la testostérone freine la sécrétion de ces hormones de sorte que leur concentration plasmatique est sensiblement constante. Les stéroïdes utilisés comme produits dopants ont le même effet inhibiteur sur l'hypophyse antérieure. En conséquence, les testicules ne sont plus normalement stimulés par les hormones de celle-ci de sorte que leur production de testostérone et de sperme diminue et qu'ils s'atrophient. L'abus de ces hormones peut aussi faire le lit du cancer de la prostate et du testicule.

Chez la femme, la rétroaction négative exercée par les stéroïdes exogènes s'oppose à la sécrétion par l'hypophyse antérieure des hormones dont dépend le bon fonctionnement des ovaires. En conséquence, l'ovulation n'a pas lieu, les règles sont irrégulières ; et la sécrétion des hormones sexuelles féminines est réduite, d'où la diminution de la taille des seins et d'autres caractéristiques féminines.

## Effets néfastes sur l'appareil cardio-vasculaire

L'utilisation des stéroïdes anabolisants favorise l'athérosclérose et, par voie de conséquence, est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde (crise cardiaque) (cf. p. 265). Parmi les effets néfastes, il y

a : 1) la diminution des lipoprotéines de forte densité (HDL), les « bons » transporteurs du cholestérol qui favorisent sa capture par le foie, et 2) l'augmentation de la pression artérielle. Au cours d'expérience chez des animaux, on a aussi mis en évidence des lésions du muscle cardiaque lui-même.

## Effets néfastes sur le foie

Des anomalies des fonctions hépatiques sont fréquentes en cas de prise de fortes doses de stéroïdes anabolisants, c'est en effet le foie qui les inactive et les modifie en vue de leur élimination par les urines. L'incidence du cancer du foie est accrue.

## Effets néfastes sur le comportement

L'emploi des anabolisants semble favoriser les comportements agressifs voire franchement hostiles, encore qu'il n'y ait pas en ce domaine de preuves indiscutables.

## Dépendance

Un souci récent est l'apparition de dépendance chez certains utilisateurs de stéroïdes. Les réponses à des interrogatoires conduits en tête à tête sont interprétés comme suggestives de dépendance chez 14 % des utilisateurs de stéroïdes. Ce pourcentage atteint 57 % dans une étude fondée sur l'analyse d'autoquestionnaires anonymes. Ces résultats sont inquiétants parce que le risque d'effets néfastes sur la santé augmente avec la durée d'utilisation de fortes doses, c'est-à-dire précisément ce à quoi l'on s'attend en cas de dépendance chez des « accros ».

Même si l'on fait abstraction de considérations éthiques et légales, l'emploi de stéroïdes doit être proscrit en raison de leurs dangers pour la santé. Cependant, le problème va croissant et il y a un marché noir de ces drogues entretenu par des pourvoyeurs sans scrupules et par la demande des athlètes.

sont capables d'activité prolongée sans qu'apparaisse la fatigue mais leur volume n'augmente pas.

## HYPERTROPHIE MUSCULAIRE

Le volume des muscles augmente sous l'effet de la pratique régulière d'exercices anaérobies brefs, à forte puissance comme l'haltérophilie. L'augmentation de volume du muscle (hypertrophie) qui en résulte est essentiellement due à celle du diamètre des

fibres glycolytiques rapides qui sont mises en jeu dans ces fortes contractions. L'essentiel de l'épaississement des fibres est la conséquence de l'augmentation de la synthèse des filaments d'actine et de myosine ; d'où un plus grand nombre de liaisons possibles entre l'actine et les ponts d'union et une plus grande force de contraction. Les muscles hypertrophiés sont mieux adaptés aux activités exigeant une force considérable pendant peu de temps, mais l'endurance n'est pas améliorée.



## INFLUENCE DE LA TESTOSTÉRONE

Les fibres musculaires sont plus épaisses et les muscles sont plus gros et puissants chez l'homme que chez la femme, même sans qu'il y ait eu pratique de la musculation. Ceci est dû à la testostérone, une hormone stéroïde sécrétée essentiellement chez l'homme qui favorise la synthèse d'actine et de myosine et est à l'origine du développement musculaire dans le sexe masculin. Ceci a incité certains athlètes des deux sexes à adopter la dangereuse conduite qui consiste à prendre ce stéroïde ou un stéroïde très proche pour augmenter leurs performances (voir l'encadré, ► En plus de l'essentiel, p. 222).

## ATROPHIE MUSCULAIRE



À l'opposé, quand un muscle n'est pas utilisé, son contenu en actine et en myosine diminue, ses fibres deviennent plus fines et il s'atrophie (sa masse diminue). Il y a deux causes d'atrophie musculaire. L'atrophie par inactivité se produit si un muscle n'est pas utilisé pendant longtemps même si son innervation est intacte, par exemple dans le cas d'un membre plâtré ou à la suite de l'alitement prolongé. L'atrophie par dénervation est la conséquence de la perte de l'innervation du muscle par le motoneurone. Si le muscle est stimulé électriquement jusqu'à ce que son innervation soit rétablie, par exemple pendant la régénération d'un nerf périphérique, l'atrophie peut être réduite mais pas complètement prévenue. La contraction elle-même a un rôle préventif et des facteurs mal connus probablement stockés avec dans les vésicules avec l'ACh contribuent à la croissance et à l'intégrité du muscle (Pour en savoir plus sur l'effet de l'apesanteur sur la masse musculaire, voir l'encadré, ► En plus de l'essentiel, p. 224).

L'exposé portant sur les déterminants de la force d'un muscle est achevé et résumé dans le tableau 8-2. Il convient maintenant d'étudier les mécanismes locaux et centraux du contrôle de l'activité motrice des muscles.

## CONTRÔLE DE LA MOTRICITÉ

Différentes modalités d'activité des unités motrices sont à l'origine d'activités motrices aussi diverses que le maintien de la posture et de l'équilibre, les activités stéréotypées comme la marche et les activités très élaborées comme la gymnastique. Le contrôle du mouvement, quelle que soit sa complexité, est fonction des influx nerveux qui convergent sur les motoneurones des unités motrices correspondantes. Les motoneurones à leur tour déclenchent la contraction des fibres de leurs unités motrices respectives par suite des événements qui ont lieu dans la jonction neuromusculaire.

### ■ L'activité des motoneurones est soumise à de multiples influences

Il y a trois types d'influx nerveux contrôlant l'activité de l'unité motrice.

1. *Les influx venant des neurones afférents*, en règle générale par l'intermédiaire d'interneurones, au niveau de la moelle épinière ; ce sont les réflexes spinaux (cf. p. 138).
2. *Les influx venant du cortex moteur primaire*. Les axones des neurones, connus sous le nom de cellules pyramidales, dont le corps cellulaires est situé dans le cortex moteur primaire (cf. p. 120) descendent jusqu'à la moelle en changeant de côté et se terminent sur les motoneurones soit directement soit par l'intermédiaire d'interneurones. Ces fibres constituent le faisceau corticospinal aussi appelé faisceau pyramidal.
3. *Les influx venant du tronc cérébral qui font partie du système moteur multineuronal*. Ce système multineuronal (ou extrapyramidal) comporte un grand nombre de synapses dans plusieurs régions de l'encéphale. Ces voies convergent finalement dans le tronc cérébral, notamment dans la formation réticulaire (cf. p.

▲ TABLEAU 8-2

Déterminants de la force du muscle squelettique entier

### NOMBRE DE FIBRES SE CONTRACTANT

Nombre d'unités motrices recrutées\*  
Nombre de fibres par unité motrice  
Taille du muscle (nombre de fibres capables de se contracter)

### FORCE PRODUITE PAR CHACUNE DES FIBRE

Fréquence de stimulation (somme des secousses et tétanos)\*  
Longueur des fibres avant la contraction (relation force-longueur)  
Degré de fatigue  
Durée de l'activité  
Importance du recrutement asynchrone des unités motrices  
Type de fibre (oxydative résistante à la fatigue, ou glycolytique aisément fatigable)  
Épaisseur de la fibre  
Modalités de la stimulation nerveuse (hypertrophie, atrophie)  
Quantité de testérone (fibres plus grosses chez l'homme que chez la femme)

\*Facteurs soumis à régulation.



## La perte de masse musculaire : une rançon des vols spatiaux

Les muscles squelettiques sont un exemple du dicton « l'usage crée la fonction ». Leur stimulation par les motoneurones est essentielle non seulement pour les faire se contracter mais aussi pour l'entretien de leur masse et de leur force. Les muscles, qui ne sont pas régulièrement stimulés, s'atrophient progressivement, c'est-à-dire que leur volume et leur force diminuent.

Les muscles squelettiques sont importants pour le maintien de la position verticale dans le champ de la gravité et pour les mouvements. Au début de l'ère des vols spatiaux, on réalisa que le travail et l'exposition au champ de la pesanteur sont nécessaires à la conservation de la masse et de la force des muscles. Le vol de neuf jours de la navette Columbia en 1991 fut l'occasion de recherches approfondies sur les modifications physiologiques liées à l'apesanteur. Les spationautes, quatre femmes et trois hommes, subirent la perte impressionnante de 25 % de la masse des muscles supportant leur poids. Les forces nécessaires pour se déplacer sont beau-

coup moins grandes dans l'espace que sur terre et il n'y a pas besoin de contraction active des muscles pour lutter contre la gravité. De plus les muscles utilisés pour se déplacer dans l'espace confiné d'une capsule spatiale ne sont pas les mêmes que ceux qui servent à marcher dans la rue. Le résultat est que certains muscles sont rapidement atteints d'atrophie par défaut d'utilisation.

Les muscles les plus atteints sont ceux des membres inférieurs, les fessiers, les muscles extenseurs du dos et du cou et les muscles du tronc, c'est-à-dire les muscles qui, au sol, s'opposent à la gravité. Il y a réduction du volume et de la masse musculaires, diminution de la force et de l'endurance, perte de protéines musculaires et d'azote, l'un des constituants de base de celles-ci. Les mécanismes précis de l'atrophie des muscles ne sont pas élucidés, mais la majorité des chercheurs pense que c'est le manque des vigoureuses contractions usuelles qui joue le rôle principal. Cette atrophie ne cause pas de

problème tant que l'on est dans la capsule spatiale mais doit être minimisée si le cosmonaute doit effectuer un travail pénible lors d'une sortie dans l'espace et en vue de la reprise de l'activité normale au retour sur terre.

Des techniques d'alimentation et d'exercice, dont l'objectif est de prévenir l'atrophie musculaire, font partie des programmes spatiaux. La pratique régulière d'exercices physiques intenses spécialement adaptés, plusieurs fois par jour, réduit la sévérité de l'atrophie et de la perte de fonction. Toutefois, l'atrophie se produit en apesanteur, malgré les efforts pour la prévenir, comme ceci est prouvé par les bilans d'azote et de sels minéraux.

En outre, les spationautes de la navette Columbia ont récupéré seulement la moitié de la masse musculaire perdue neuf jours après leur retour sur terre, soit une durée égale à celle de leur mission dans l'espace. Ces données font penser que les séjours prolongés dans l'espace ne seront pas sans causer de problèmes.

133), qui à son tour est soumise à l'influence d'aires motrices du cortex, du cervelet et des noyaux de la base. En outre, le cortex moteur lui-même est relié au thalamus et aux aires prémotrice et motrice accessoire, cet ensemble appartenant aussi au système multineuronal.

Les seules régions de l'encéphale qui exercent une influence directe sur les motoneurones sont le cortex moteur primaire et le tronc cérébral, les autres régions contrôlent indirectement l'activité motrice en ajustant les sorties motrices de ces deux régions. Il y a de nombreuses interactions entre ces différentes régions du cerveau (cf. Chapitre 5 pour un exposé plus détaillé de ces interactions et du rôle des différentes régions de l'encéphale).

Les réflexes spinaux, qui passent par la mise en action des neurones afférents, sont importants pour le maintien de la posture et l'exécution de mouvements protecteurs élémentaires comme le réflexe de retrait. Le système corticospinal est avant tout responsable des activités motrices fines, précises, volontaires de la main et des doigts comme la broderie. Par contre les voies multineuronales sont surtout responsables du maintien de la posture dans lequel interviennent des groupes importants de muscles du tronc et des membres. Il y a de nombreuses interactions et chevauchements entre les systèmes corticospinal et multineuronal. Au cours de l'exécution d'un travail précis des doigts, par exemple, on adopte de façon plus ou moins subconsciente une posture et une position du bras favorables.

Certains influx convergeant sur les motoneurones sont excitateurs, d'autres sont inhibiteurs. Les mouvements coordonnés résultent d'une bonne répartition de l'activité de ces influx. Les

exemples suivants d'anomalies de l'activité motrice résultent d'un défaut de son contrôle nerveux :



- En cas d'interruption d'un système inhibiteur originaire du tronc cérébral, le tonus musculaire augmenté et les réflexes tendineux à cause de l'absence d'opposition aux influences excitatrices qui s'exercent sur les motoneurones, un état appelé **paralysie spastique**.
- À l'opposé la perte des influx excitateurs par suite d'une lésion de la voie motrice principale venant du cortex moteur primaire entraîne la **paralysie flasque** caractérisée par l'hypotonie musculaire et par l'impossibilité de contraction volontaire des muscles quoique les réflexes tendineux soient toujours présents. La lésion du cortex moteur primaire d'un côté, par exemple à la suite d'un accident vasculaire cérébral, cause la paralysie flasque de l'autre côté du corps (**hémiplégie**). L'interruption de toutes les voies descendantes par suite d'une lésion de la moelle épinière cause la paralysie flasque en dessous de la région lésée, **quadruplégie** (paralysie des quatre membres) en cas de lésion de la moelle cervicale et **paraplégie** (paralysie des deux membres inférieurs) en cas de lésion située plus bas.
- La destruction des motoneurones, que ce soit celle des corps cellulaires ou des fibres efférentes, cause la paralysie flasque et la disparition des réflexes dans le territoire des muscles affectés.
- Des lésions du cervelet ou des noyaux de la base ne causent pas de paralysie mais des mouvements maladroits, mal coordonnés et inappropriés.
- Des lésions des régions du cortex supérieur dont dépend la planification de l'activité motrice causent l'impossibilité de commander l'activité motrice dans un but déterminé.



## ■ Les récepteurs musculaires fournissent des informations afférentes essentielles pour le contrôle de l'activité des muscles squelettiques

L'activité musculaire coordonnée et adéquate dépend de messages afférents de provenance diverse. À un niveau élémentaire, les messages afférents signalant que l'on touche un objet brûlant déclenchent de façon réflexe l'activité des muscles responsables du retrait de la main. À un niveau plus complexe, quand il s'agit d'attraper une balle par exemple, il est nécessaire que le cerveau élabore un programme moteur séquentiel fondé sur l'appréciation visuelle de la vitesse et de la direction de la balle de façon à se placer correctement et à faire le mouvement voulu pour la saisir au vol. Ceci met en jeu de nombreux muscles agissant ensemble ou de façon successive de façon que l'on se déplace et que la position du corps change rapidement sans pour autant que l'on perde l'équilibre. Il est nécessaire que le système de commande motrice dispose en temps réel d'informations sur la position du corps dans l'environnement et sur la position des parties du corps les unes par rapport aux autres pour que le SNC puisse élaborer le programme moteur responsable des mouvements voulus. Le SNC doit donc être informé de la position initiale et du déroulement de l'activité motrice pour pouvoir y apporter les corrections éventuellement nécessaires. Le cerveau reçoit ces informations appelées *proprioceptives* (cf. p. 119) venant de récepteurs visuels, articulaires, vestibulaires, cutanés et musculaires.

L'importance des récepteurs articulaires et musculaires est aisée à démontrer : on peut, les yeux fermés amener les deux index au contact l'un de l'autre. Ceci signifie que le SNC connaît à chaque instant la position des doigts à partir d'informations afférentes venant des récepteurs articulaires et musculaires.

Deux types de récepteurs, les *fuseaux neuromusculaires* et l'*appareil de Golgi tendineux*, surveillent respectivement la longueur des muscles et leur force ; la longueur par les fuseaux neu-

romusculaires et la force par les organes tendineux de Golgi. Ces deux types de récepteurs sont activés par l'étirement mais envoient des informations de nature différente.

### FUSEAUX NEUROMUSCULAIRES

Les fuseaux neuromusculaires, qui sont disséminés dans le muscle, sont faits d'un ensemble de fibres musculaires spécialisées, les fibres intrafusales (de *fusus* : navette) situées dans une capsule de tissu conjonctif ayant la forme d'une navette et parallèles aux fibres musculaires ordinaires, les fibres extrafusales (● figure 8-18). À la différence des fibres musculaires ordinaires dont les myofibrilles contractiles occupent toute la longueur, les fibres intrafusales ont en leur milieu une région non contractile, les éléments contractiles étant situés à leurs deux extrémités.

Chaque fuseau a sa propre innervation afférente et efférente. Le neurone efférent innervant le fuseau neuromusculaire est le motoneurone gamma alors que celui des fibres ordinaires du muscle est le motoneurone alpha. Il y a deux types de terminaisons réceptrices sur les fibres intrafusales ; elles sont toutes deux stimulées par l'étirement du fuseau. Ensemble, elles détectent les changements de longueur de ces fibres et la vitesse à laquelle ils se produisent. Les fuseaux neuromusculaires ont un rôle primordial dans le réflexe à l'étirement.

### RÉFLEXE À L'ÉTIREMENT

Quand un muscle est étiré de façon passive, les fibres intrafusales le sont également ce qui augmente la fréquence des potentiels d'action des fibres afférentes dont l'extrémité réceptrice est située sur les fibres intrafusales étirées. Le neurone afférent se termine directement sur le motoneurone alpha qui innerve les fibres extrafusales du même muscle (● figure 8-19a, voies (1) et (2)), ce qui entraîne la contraction. C'est le réflexe à l'étirement qui réalise une rétroaction négative qui s'oppose aux changements passifs de la longueur du muscle de façon à maintenir celui-ci à sa longueur optimale au repos.

● FIGURE 8-18

Fuseau neuromusculaire

Axone du motoneurone alpha

Axone du motoneurone gamma

Axones des neurones afférents

Fibres musculaires extrafusales (ordinaires)

Capsule

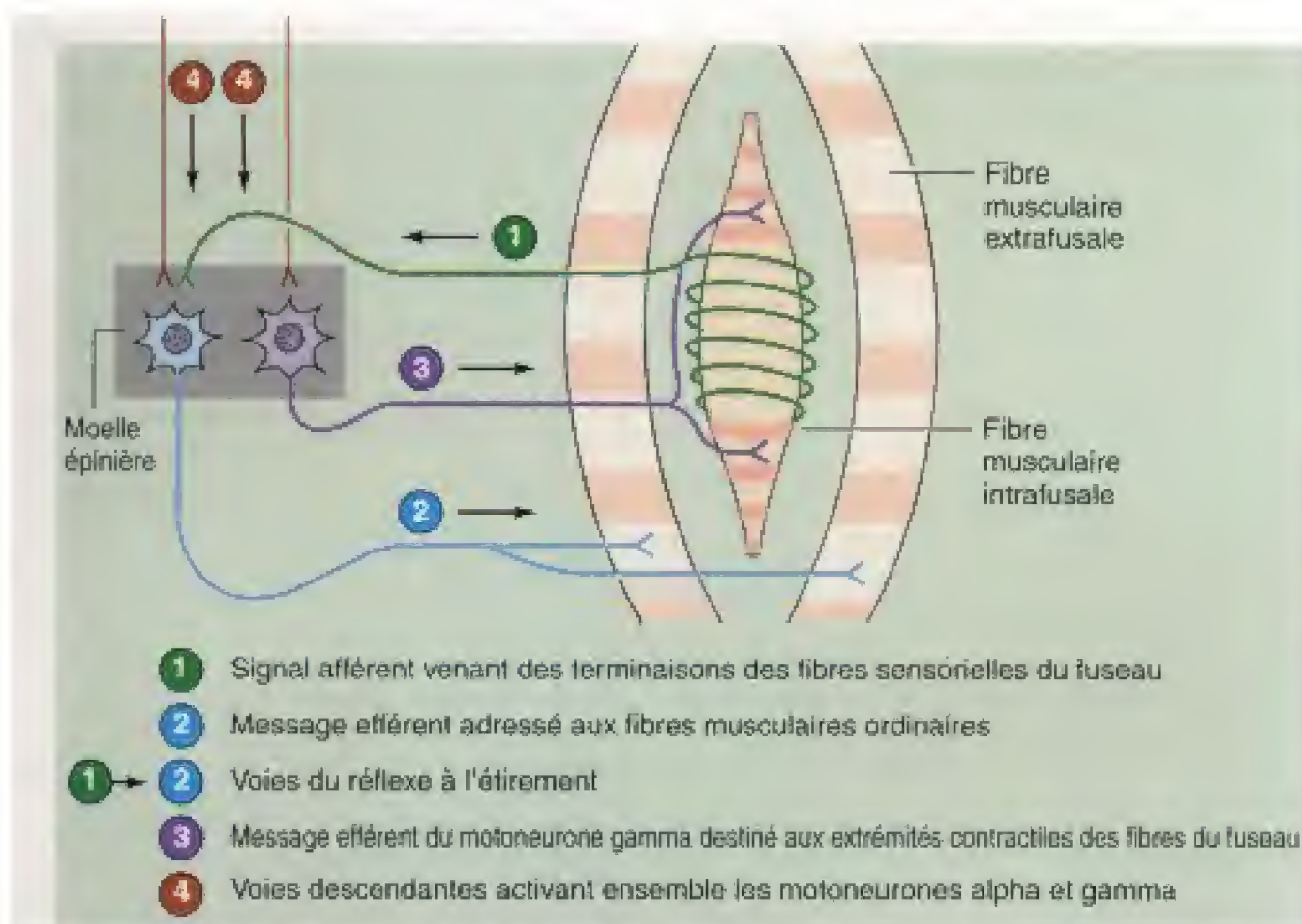
Fibres musculaires intrafusales

Extrémités contractiles des fibres intrafusales

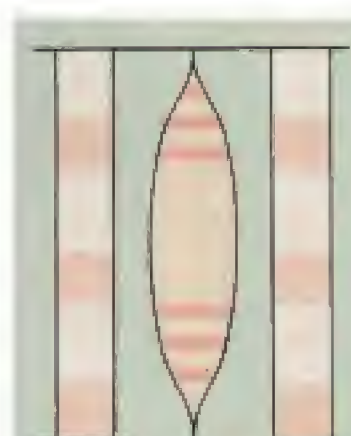
Partie centrale non contractile des fibres intrafusales

Deux types de terminaisons des fibres nerveuses afférentes qui sont des récepteurs à l'étirement



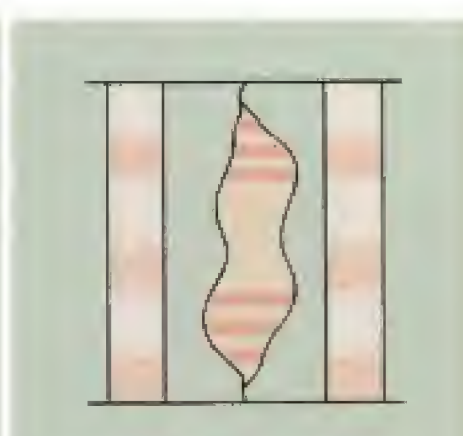


(a)



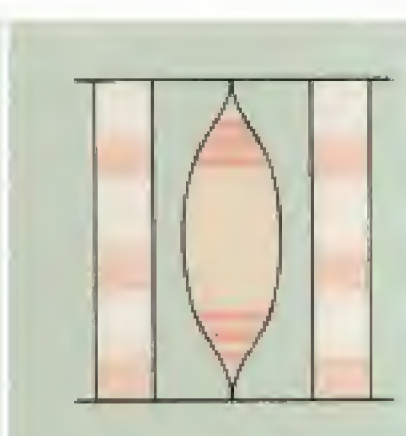
Muscle relâché ;  
fibre intrafusale sensible  
à l'étirement du muscle

(b)



Muscle contracté dans la  
situation hypothétique d'absence  
de co-activation du fuseau ;  
les fibres du fuseau sont  
relâchées et insensibles à  
l'étirement du muscle.

(c)



Muscle contracté en  
situation normale d'activation  
simultanée du fuseau ;  
fibre intrafusale contractée,  
sensible à l'étirement  
du muscle.

(d)

## ● FIGURE 8-19

**Fonction du fuseau neuromusculaire.** a) Voies participant au réflexe monosynaptique d'étirement et à l'activation simultanée des motoneurones alpha et gamma. b) État du fuseau neuromusculaire relâché. c) État du fuseau dans la situation hypothétique de contraction due à la seule stimulation du motoneurone alpha en l'absence d'activation simultanée du fuseau. d) État du fuseau dans la situation normale de contraction simultanée du muscle et du fuseau quand les motoneurones alpha et gamma sont coactivés.

L'exemple classique de réflexe d'étirement est le réflexe rotulien (● figure 8-20). Le muscle extenseur de la jambe est le *quadriceps*, situé à la face antérieure de la cuisse et inséré sur le tibia juste en dessous de la rotule par le *tendon rotulien*. La percussion de ce tendon avec un marteau à réflexe étire le quadriceps ce qui active les fuseaux qu'il contient. Par suite du réflexe d'étire-

ment que ceci provoque, le quadriceps se contracte ce qui cause la brusque extension de la jambe. Ce réflexe est cherché de façon routinière au cours de tout examen neurologique. La signification d'un réflexe rotulien normal est que les fuseaux neuromusculaires, les neurones afférents, les motoneurones, la jonction neuromusculaire et le muscle lui-même fonctionnent bien. Cela signifie aussi qu'il y a un bon équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices exercées par le SNC sur le motoneurone alpha. Le réflexe rotulien peut être supprimé en cas de perte des influences excitatrices d'origine supérieure ou être anormalement vif quand il y a déficit des influences inhibitrices.

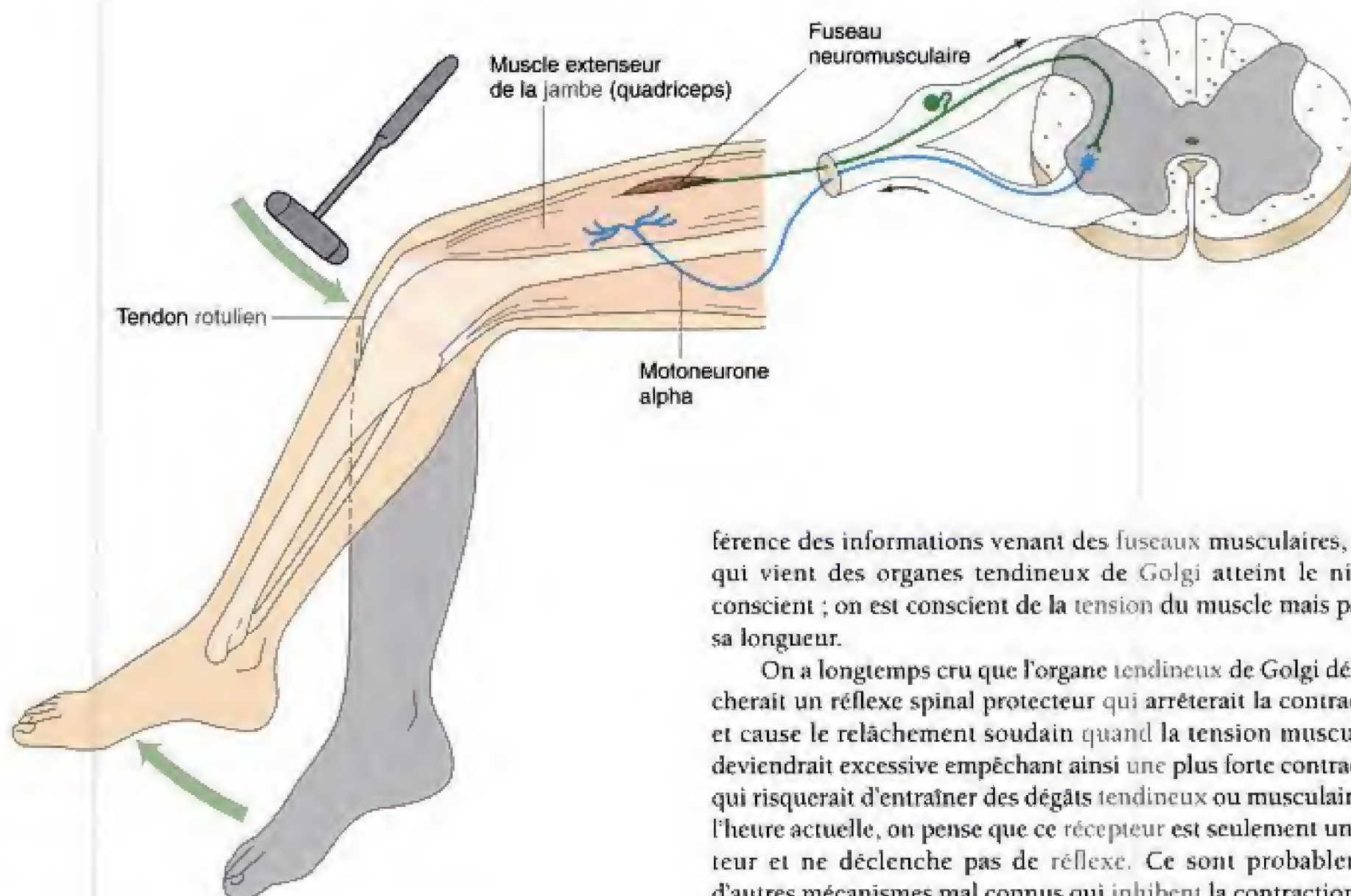
Le rôle essentiel du réflexe d'étirement est de s'opposer à l'étirement passif des muscles extenseurs en position debout dans le champ de la gravité. Quand le genou tend à fléchir le quadriceps est étiré et le renforcement de sa contraction dû au réflexe d'étirement redresse le genou ce qui contribue au maintien de la position debout.

## ACTIVATION CONCOMITANTE DES MOTONEURONES ALPHA ET GAMMA

Le motoneurone gamma fait se contracter les extrémités musculaires des fibres intrafusales (● figure 8-19a, voie (3)). Cette contraction est trop faible pour influencer la force du muscle lui-même mais elle a un effet important sur le fuseau. En l'absence d'un mécanisme de compensation, le raccourcissement d'un muscle dû à la stimulation des fibres extrafusales par le motoneurone alpha, donnerait du mou aux fibres intrafusales qui deviendraient moins sensibles à l'étirement et, par conséquent, aux changements de longueur du muscle (● figure 8-19b et c). La coactivation (activation concomitante) des motoneurones alpha et gamma pendant les contractions réflexes ou volontaires évite la laxité des fibres intrafusales (● figure 8-19a, voie (4)) ce qui permet au fuseau de rester sensible à l'étirement dans une grande étendue de variation de longueur du muscle. Quand la stimulation du motoneurone gamma entraîne la contraction

des deux extrémités musculaires d'une fibre intrafusale, la partie centrale de celle-ci est étirée ce qui supprime la laxité de la fibre (● figure 8-19d). Tandis que l'importance de l'activation des motoneurones alpha dépend de la force désirée, celle simultanée des motoneurones gamma du même muscle dépend du raccourcissement attendu.





● FIGURE 8-20

Réflexe rotulien (exemple de réflexe à l'étirement). Taper sur le tendon rotulien avec un marteau à réflexe étire les fuseaux neuromusculaires du quadriceps. Le réflexe monosynaptique à l'étirement qui en résulte cause la contraction de ce muscle, ce qui entraîne l'extension caractéristique de la jambe sur la cuisse.

### ORGANE TENDINEUX DE GOLGI

Par opposition au fuseau neuromusculaire, situé dans le corps charnu du muscle, les **organes tendineux de Golgi** sont situés dans les tendons et sont sensibles aux changements de force plutôt qu'à ceux de la longueur du muscle. En raison des nombreux facteurs qui déterminent la force produite par la contraction d'un muscle (fréquence de stimulation et longueur du muscle avant la contraction, par exemple), il est important que les systèmes de commande motrice soient informés de la force réellement produite de sorte que les ajustements nécessaires puissent avoir lieu en cas de besoin.

Les organes de Golgi sont les terminaisons de neurones afférents enchâssés dans les faisceaux de tissu conjonctif qui constituent le tendon. En cas de contraction des fibres extrafusales, la traction exercée sur le tendon tend les faisceaux de tissu conjonctif et est transmise à l'os sur lequel il est inséré. Ce faisant, les terminaisons réceptrices de l'organe de Golgi sont étirées, ce qui déclenche des potentiels d'action dont la fréquence est étroitement liée à la force exercée sur le tendon. L'information afférente est pour une bonne part exploitée inconsciemment mais, à la dif-

férence des informations venant des fuseaux musculaires, celle qui vient des organes tendineux de Golgi atteint le niveau conscient ; on est conscient de la tension du muscle mais pas de sa longueur.

On a longtemps cru que l'organe tendineux de Golgi déclencherait un réflexe spinal protecteur qui arrêterait la contraction et cause le relâchement soudain quand la tension musculaire deviendrait excessive empêchant ainsi une plus forte contraction qui risquerait d'entraîner des dégâts tendineux ou musculaires. À l'heure actuelle, on pense que ce récepteur est seulement un capteur et ne déclenche pas de réflexe. Ce sont probablement d'autres mécanismes mal connus qui inhibent la contraction afin d'éviter des lésions dues à la tension excessive.

Ayant achevé l'étude du muscle squelettique, nous poursuivons par celle du muscle lisse et du muscle cardiaque.

## MUSCLES LISSE ET CARDIAQUE

Les deux autres types de muscles, lisse et cardiaque, ont quelques propriétés en commun avec le muscle squelettique, mais ont aussi des particularités (▲ tableau 8-3). Certaines propriétés sont communes aux trois types de muscles. Premièrement, le système contractile est dans les trois cas constitué de filaments fins d'actine qui coulisent entre des filaments épais de myosine par suite de l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol ce qui cause la contraction. Deuxièmement, tous trois utilisent l'ATP comme source d'énergie pour l'activité cyclique des ponts d'union. Cependant, la structure et l'organisation des fibres, le mode d'excitation et le couplage excitation-contraction ne sont pas les mêmes dans ces trois types de muscles. En outre, il y a des différences dans la réponse contractile elle-même. La fin de ce chapitre est consacrée à souligner les particularités des muscles lisses et du muscle cardiaque par comparaison au muscle squelettique. Leurs caractéristiques fonctionnelles seront détaillées dans les chapitres consacrés aux organes où ils se trouvent.

### Les cellules des muscles lisses ne sont pas striées et sont de petite taille

La plupart des muscles lisses font partie de la paroi des viscères creux et des organes tubulaires. Leur contraction exerce une pression sur leur contenu et en règle la progression (cas du tube digestif par exemple).



▲ **TABEAU 8-3**

Comparaison des types de muscles

| PROPRIÉTÉ                                                    | TYPE DE MUSCLE                                       |                                                    |                                                                                              |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Squelettique                                         | Lisse multiunitaire                                | Muscle lisse unitaire                                                                        | Cardiaque                                                                         |
| <b>Siège</b>                                                 | Fixé au squelette                                    | Gros vaisseaux sanguins ; œil et follicules pileux | Parois des viscères creux, des voies urinaires et génitales et des petits vaisseaux sanguins | Cœur uniquement                                                                   |
| <b>Fonction</b>                                              | Déplacement du corps dans l'environnement            | Variable selon le siège                            | Déplacement du contenu des viscères creux                                                    | Pompage du sang hors du cœur                                                      |
| <b>Mécanisme de la contraction</b>                           | Glissement des filaments                             | Glissement des filaments                           | Glissement des filaments                                                                     | Glissement des filaments                                                          |
| <b>Innervation</b>                                           | Système nerveux somatique (motoneurones alpha)       | Système nerveux autonome                           | Système nerveux autonome                                                                     | Système nerveux autonome                                                          |
| <b>Type de contrôle</b>                                      | Contrôle volontaire ; contrôle inconscient également | Involontaire                                       | Involontaire                                                                                 | Involontaire                                                                      |
| <b>Déclenchement de la contraction</b>                       | Neurogène                                            | Neurogène                                          | Myogène (potentiel pacemaker ou ondes lentes de potentiel)                                   | Myogène ; potentiel pacemaker                                                     |
| <b>Rôle de la stimulation nerveuse</b>                       | Déclenche et gradation de la contraction             | Déclenche et gradation de la contraction           | Module la contraction ; peut l'inhiber ou la stimuler ; contribue à sa gradation             | Module la contraction ; peut la stimuler ou la réduire ; contribue à sa gradation |
| <b>Effet modificateur des hormones</b>                       | Non                                                  | Oui                                                | Oui                                                                                          | Oui                                                                               |
| <b>Présence de filaments épais et fins</b>                   | Oui                                                  | Oui                                                | Oui                                                                                          | Oui                                                                               |
| <b>Striation due à la disposition ordonnée des filaments</b> | Oui                                                  | Non                                                | Non                                                                                          | Oui                                                                               |
| <b>Présence de troponine et de tropomyosine</b>              | Oui                                                  | Tropomyosine seulement                             | Tropomyosine seulement                                                                       | Oui                                                                               |

Par opposition aux longues fibres cylindriques du muscle squelettique, les cellules du muscle lisse ont la forme de navettes et sont très petites. Toujours par opposition au muscle squelettique, une cellule de muscle lisse ne s'étend pas sur toute la longueur du muscle ; les cellules sont arrangées en feuillets dans les cas typiques (● figure 8-21a).

Il y a trois types de filaments dans une cellule de muscle lisse : 1) les filaments épais de myosine qui sont plus longs que

dans le muscle squelettique ; 2) les filaments fins d'actine contenant de la tropomyosine mais dépourvus de troponine et 3) les filaments de taille intermédiaire, propres aux muscles lisses, qui ne participent pas directement à la contraction mais font partie du cytosquelette responsable de la conservation de la forme de la cellule. Les filaments du muscle lisse ne forment pas de myofibrilles et ne sont pas organisées en sarcomères comme dans le muscle squelettique. C'est pour cette raison que les muscles



▲ **TABEAU 8-3**

**Comparaison des types de muscles**

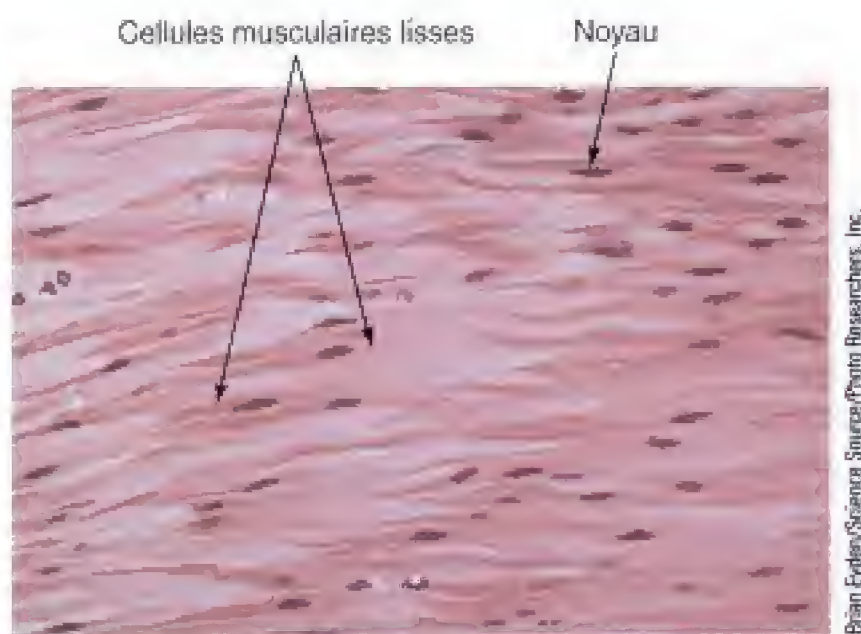
| PROPRIÉTÉ                                                     | TYPE DE MUSCLE                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | Squelettique                                                                                                                                       | Lisse multiunitaire                                                                                                                                                           | Muscle lisse unitaire                                                                                                                                                                          | Cardiaque                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Présence de tubules T</b>                                  | Oui                                                                                                                                                | Non                                                                                                                                                                           | Non                                                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Importance du réticulum sarcoplasmique</b>                 | Très développé                                                                                                                                     | Peu développé                                                                                                                                                                 | Peu développé                                                                                                                                                                                  | Assez développé                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ponts d'union activés par le Ca<sup>2+</sup></b>           | Oui                                                                                                                                                | Oui                                                                                                                                                                           | Oui                                                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Source de l'augmentation du Ca<sup>2+</sup> du cytosol</b> | Réticulum sarcoplasmique                                                                                                                           | Liquide extracellulaire et réticulum sarcoplasmique                                                                                                                           | Liquide extracellulaire et réticulum sarcoplasmique                                                                                                                                            | Liquide extracellulaire et réticulum sarcoplasmique                                                                                                                                                                                        |
| <b>Site de la régulation par Ca<sup>2+</sup></b>              | Troponine des filaments fins                                                                                                                       | Myosine des filaments épais                                                                                                                                                   | Myosine des filaments épais                                                                                                                                                                    | Troponine des filaments fins                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mécanisme d'action du Ca<sup>2+</sup></b>                  | Déplacement du complexe troponine-tropomyosine découvrant les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union                                       | Réaction de phosphorylation des ponts d'union de la myosine les rendant aptes à se lier à l'actine                                                                            | Réaction de phosphorylation des ponts d'union de la myosine les rendant aptes à se lier à l'actine                                                                                             | Déplacement du complexe troponine-tropomyosine                                                                                                                                                                                             |
| <b>Présence de jonctions communicantes</b>                    | Non                                                                                                                                                | Oui, très peu nombreuses                                                                                                                                                      | Oui                                                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Utilisation directe d'ATP par l'appareil contractile</b>   | Oui                                                                                                                                                | Oui                                                                                                                                                                           | Oui                                                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Activité ATPase de la myosine ; vitesse de contraction</b> | Rapide ou lente selon le type de fibre                                                                                                             | Très lente                                                                                                                                                                    | Très lente                                                                                                                                                                                     | Lente                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Mode de gradation</b>                                      | Variation du nombre d'unités motrices contractées (recrutement d'unités motrices) et de la fréquence de leur stimulation (sommation des secousses) | Variation du nombre de fibres contractées et de la concentration du Ca <sup>2+</sup> dans le cytosol de chaque fibre sous l'effet du système nerveux autonome et des hormones | Variation de la concentration du Ca <sup>2+</sup> dans le cytosol liée à l'activité myogène et aux influences du système nerveux autonome, d'hormones, de l'étirement et de métabolites locaux | Variation de la longueur initiale des fibres, fonction du remplissage des cavités cardiaques, et de la concentration du Ca <sup>2+</sup> dans le cytosol sous l'influence du système nerveux autonome, d'hormones et de métabolites locaux |
| <b>Relation force-longueur bien caractérisée</b>              | Oui                                                                                                                                                | Non                                                                                                                                                                           | Non                                                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                                                                        |

lisses n'ont pas l'aspect strié de celui-ci, ce qui leur vaut leur qualification de *lisse*.

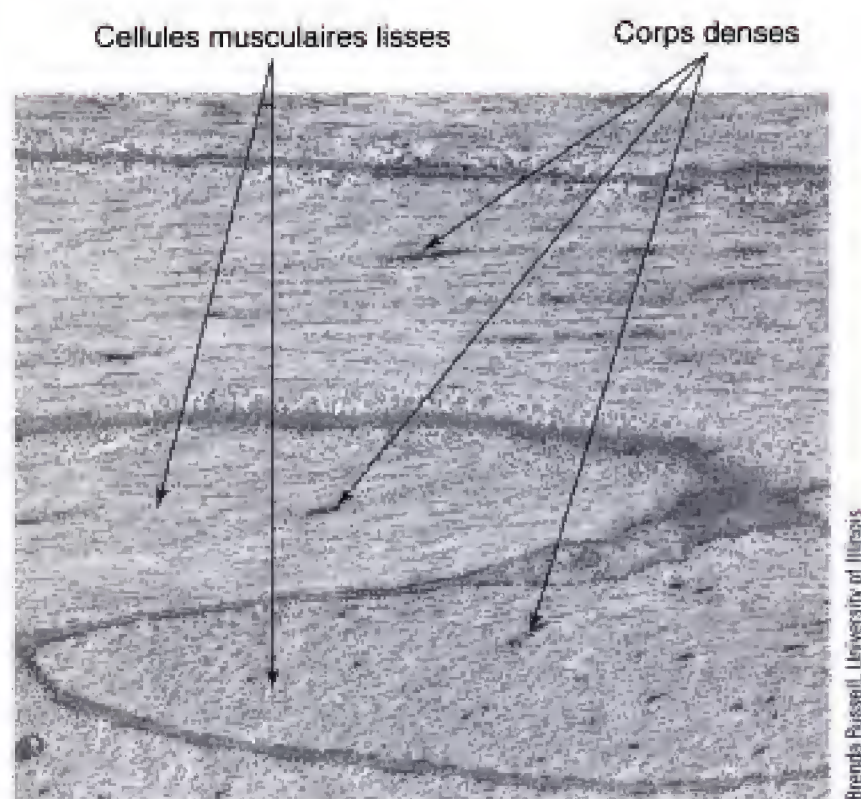
Comme il n'y a pas de sarcomères, il n'y a pas de lignes Z à proprement parler mais il y a des **corps denses** contenant les mêmes protéines que les lignes Z ; ils sont situés dans toute la cellule ou fixés à la face interne de la membrane cellulaire (● figure 8-21b). Les filaments fins sont ancrés aux corps denses. Les ensembles de filaments épais et fins forment un réseau

orienté légèrement en diagonale à la différence des myofibrilles du muscle squelettique qui sont parallèles au grand axe des fibres (● figure 8-22a). Le glissement des filaments fins le long des filaments épais modifie la forme du réseau qui devient plus court et plus large. En conséquence, la longueur de la cellule diminue et il se produit des renflements entre les points d'ancrage des filaments fins à la membrane plasmique (● figure 8-22b).





(a)



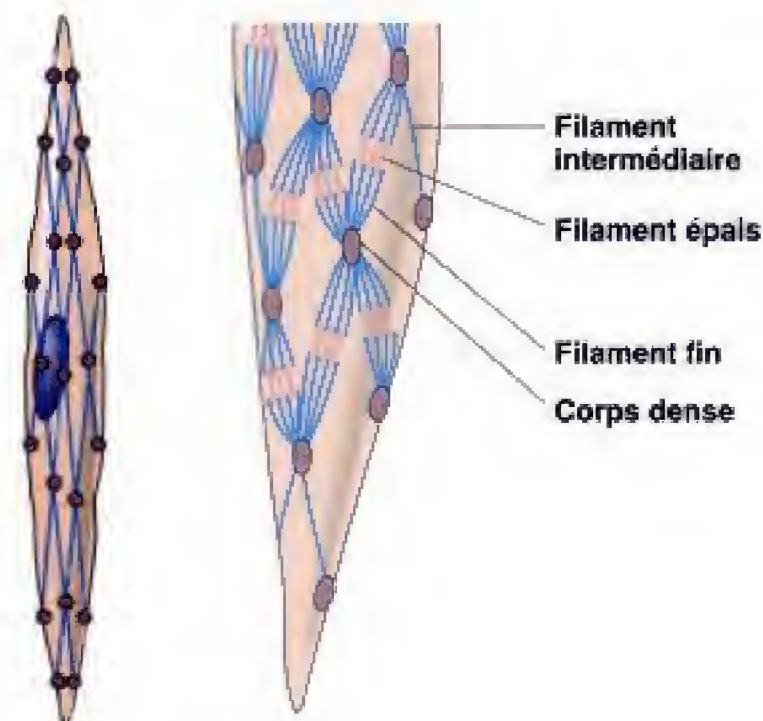
(b)

### ● FIGURE 8-21

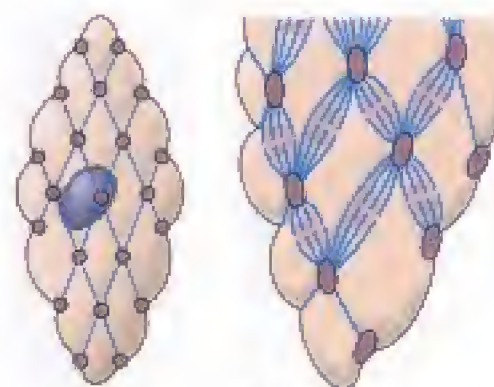
Vue au microscope de cellules de muscle lisse. a) Cellules musculaires lisses à faible grossissement. Remarquer la forme de fuseau. b) Cellules musculaires lisses vues au microscope électronique à transmission (grossissement  $\times 14\,000$ ). Noter l'existence des corps denses et l'absence de striation

## ■ Les cellules musculaires lisses sont activées par la phosphorylation de la myosine causée par le $\text{Ca}^{2+}$

Les filaments fins des cellules de muscle lisse ne contiennent pas de troponine et la tropomyosine ne bloque pas les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union. Quels sont donc les facteurs qui bloquent la liaison par les ponts d'union de la myosine et de l'actine et comment est déclenchée l'activité des ponts d'union ? L'interaction de la myosine et de l'actine du muscle lisse peut uniquement avoir lieu quand la myosine est *phosphorylée* (c'est-à-dire qu'un radical phosphate lui est lié). Quand la cellule est activée, le  $\text{Ca}^{2+}$  augmente dans le cytosol, agit en second messager et enclenche une chaîne d'événements biochimiques qui



(a)



(b)

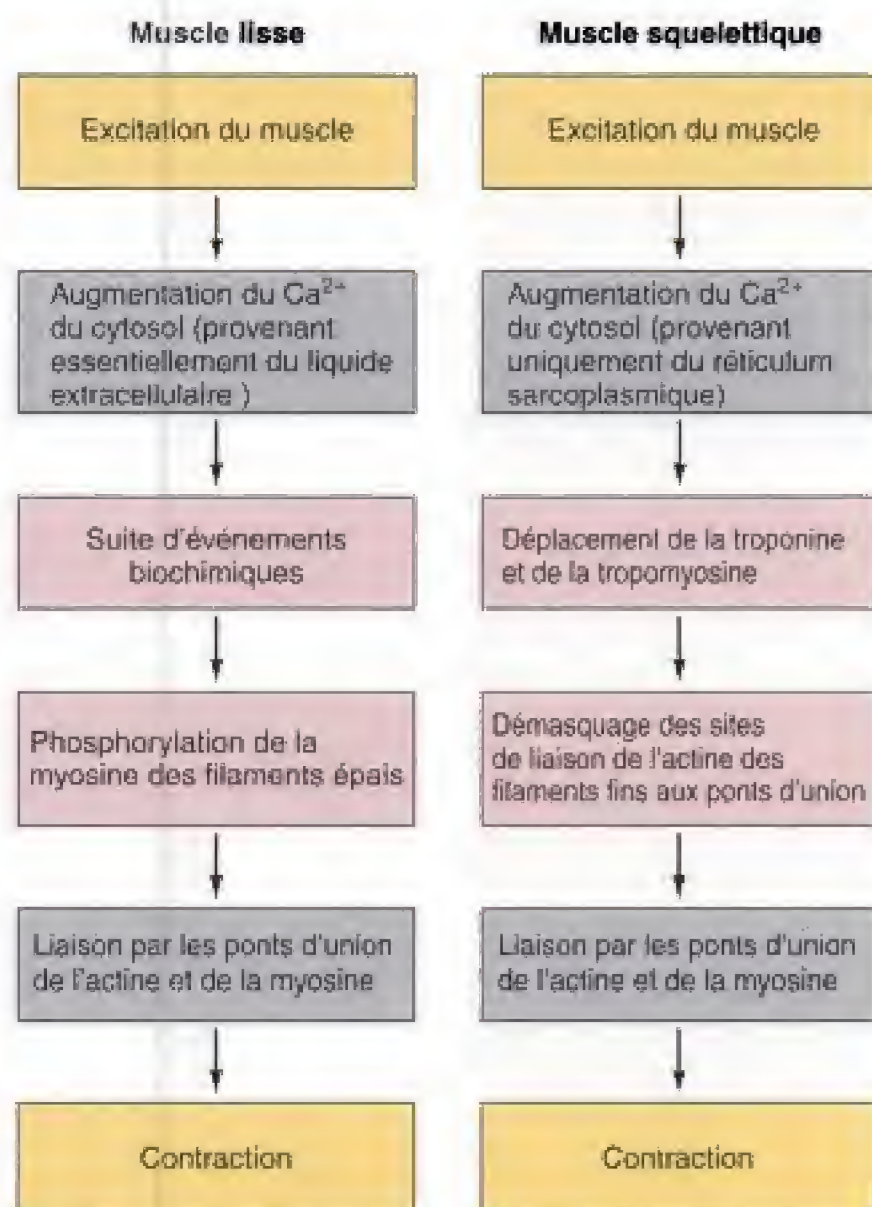
### ● FIGURE 8-22

Disposition des filaments épais et fins dans une cellule musculaire lisse contractée et relâchée. a) Cellule musculaire lisse relâchée. b) Cellule musculaire lisse contractée.

aboutissent à la phosphorylation de la myosine. Une fois phosphorylée, la myosine peut se lier à l'actine de sorte que l'activité cyclique des ponts d'union peut commencer. Quand le  $\text{Ca}^{2+}$  baisse dans le cytosol, la myosine est déphosphorylée (perd un radical phosphate) et ne peut plus se lier à l'actine de sorte que le relâchement a lieu. C'est donc, comme dans le muscle squelettique, l'augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol qui fait se contracter le muscle lisse. Cependant la différence tient au fait que  $\text{Ca}^{2+}$  active les ponts d'union grâce à une modification *chimique* dans les filaments épais du muscle lisse et non pas par une modification *physique* des filaments fins comme dans le muscle squelettique (● figure 8-23). En effet, il faut se souvenir que, dans le muscle squelettique,  $\text{Ca}^{2+}$  cause le démasquage des sites de liaison de l'actine à la suite du déplacement de la tropomyosine et de la troponine, ce qui permet la liaison de l'actine et de la myosine.

La manière dont l'excitation cause l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  n'est pas la même dans le muscle lisse et dans le muscle squelettique. Il n'y a pas de tubules T dans le muscle lisse et le réticulum sarcoplasmique y est peu développé. L'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol a une double origine : la plupart vient du LEC sous l'effet de son gradient de concentration par suite de l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de la membrane. Le  $\text{Ca}^{2+}$  entrant





● FIGURE 8-23

Comparaison du rôle du calcium dans la contraction du muscle lisse et du muscle squelettique

déclenche l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique de sorte qu'une petite quantité de  $\text{Ca}^{2+}$  additionnel provient de cette petite source intracellulaire. Du fait de la petite taille des cellules du muscle lisse, le  $\text{Ca}^{2+}$  venu du LEC est capable d'agir dans toute la cellule sans qu'un système compliqué de réticulum sarcoplasmique et de tubules T soit nécessaire.

La relaxation est due à la diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  du cytosol sous l'effet de son transport actif vers ses sites de stockage intracellulaires et vers le milieu extracellulaire. Quand le  $\text{Ca}^{2+}$  est écarté, la myosine est déphosphorylée (le phosphate est enlevé) et ne peut plus interagir avec l'actine si bien que le muscle se relâche.

Il reste à expliquer à quoi est due l'excitation du muscle lisse qui entraîne sa contraction ; de quoi dépend l'ouverture des canaux calciques de la membrane plasmique et du réticulum sarcoplasmique ? Il y a deux grandes catégories de muscles lisses, les muscles lisses *unitaires* et les muscles lisses *multiunitaires*, qui diffèrent par leur mode d'activation.

### ■ L'activation du muscle lisse multiunitaire est neurogène

Les propriétés du muscle lisse multiunitaire sont intermédiaires entre celles du muscle squelettique et du muscle lisse unitaire. Comme le nom l'indique, les muscles lisses multiunitaires sont

faits de sous-unités indépendantes qui doivent être stimulées individuellement par un nerf pour se contracter, un peu comme les unités motrices du muscle squelettique. Comme dans le cas de ce dernier, l'activité contractile du muscle lisse multiunitaire est **neurogène** (c'est-à-dire causée par un nerf). Mais, alors que le muscle squelettique est innervé par les motoneurones appartenant au système nerveux somatique volontaire, le muscle lisse multiunitaire (comme d'ailleurs le muscle lisse unitaire) est innervé par le système nerveux autonome involontaire.

Le muscle lisse multiunitaire se trouve dans : 1) la paroi des gros vaisseaux sanguins ; 2) la paroi des grosses voies aériennes ; 3) les muscles intrinsèques de l'œil responsables de l'accommodation du cristallin pour la vision proche ou lointaine ; 4) les muscles ciliaires de l'iris dont dépendent le diamètre de la pupille et la quantité de lumière entrant dans l'œil et 5) les muscles des follicules pileux responsables de l'horripilation, plus connue sous le nom de « chair de poule ».

### ■ Les cellules du muscle unitaire forment des syncytiums fonctionnels

La plupart des muscles lisses sont **unitaires** ; ils sont aussi appelés **muscles lisses viscéraux** car ils sont présents dans la paroi d'organes et viscères creux comme le tube digestif, les voies génito-urinaires et les petits vaisseaux sanguins. Le nom de **muscle lisse unitaire** vient du fait que les fibres le constituant forment une unité fonctionnelle telle qu'elles sont excitées et se contractent ensemble. Les cellules du muscle lisse unitaire sont réunies électriquement par des jonctions communicantes (cf. p. 49). Quand un potentiel d'action se produit n'importe où dans un muscle lisse unitaire, il se propage rapidement par ces jonctions particulières à tout l'ensemble qui se contracte en masse. Un tel groupe de cellules formant une unité fonctionnelle est appelé **syncytium fonctionnel** (du grec *syn*, avec et *kutos*, cavité, cellule).

Le fonctionnement de l'utérus pendant le travail illustre l'intérêt d'un tel dispositif. Les cellules du muscle lisse de l'utérus constituent un syncytium fonctionnel. Elles sont excitées et se contractent ensemble à répétition pendant le travail, ce qui entraîne des « poussées » coordonnées et l'expulsion du bébé. Des contractions indépendantes, incoordonnées des cellules de l'utérus ne seraient pas en mesure d'exercer la pression uniformément répartie nécessaire à l'expulsion du bébé. La même situation existe dans les autres syncytiums de muscle unitaire dans l'organisme.

### ■ La contraction du muscle lisse unitaire est myogène

Les muscles lisses unitaires sont **auto-excitables** ; ils peuvent se contracter en l'absence de stimulation nerveuse. Des groupes de cellules musculaires lisses spécialisées présentes dans le syncytium ont une activité électrique spontanée ; c'est-à-dire qu'elles donnent naissance à des potentiels d'action en l'absence de stimulation d'origine extérieure. À la différence des autres cellules excitables envisagées jusqu'à maintenant (neurones, fibres du muscle squelettique, cellules du muscle lisse multiunitaire) les cellules auto-excitables du muscle lisse unitaire n'ont pas un potentiel de membrane stable au repos ; de fait, leur potentiel de membrane fluctue spontanément en l'absence de stimulation extérieure à la cellule. Il y a deux grands types de dépolarisation



spontanée des cellules auto-excitables : les *potentiels pacemaker* et les *ondes lentes de potentiel*.

### POTENTIELS PACEMAKER

Dans le cas du *potentiel pacemaker* il y a dépolarisation progressive spontanée de la membrane du fait de modifications des flux ioniques passifs dues aux changements spontanés de la perméabilité de canaux ioniques (● figure 8-24a). Si le seuil est atteint, un potentiel d'action naît. Une fois repolarisée la membrane recommence à se dépolariser et le cycle recommence donnant lieu à l'apparition répétée de potentiels d'action.

### ONDES LENTES DE POTENTIEL

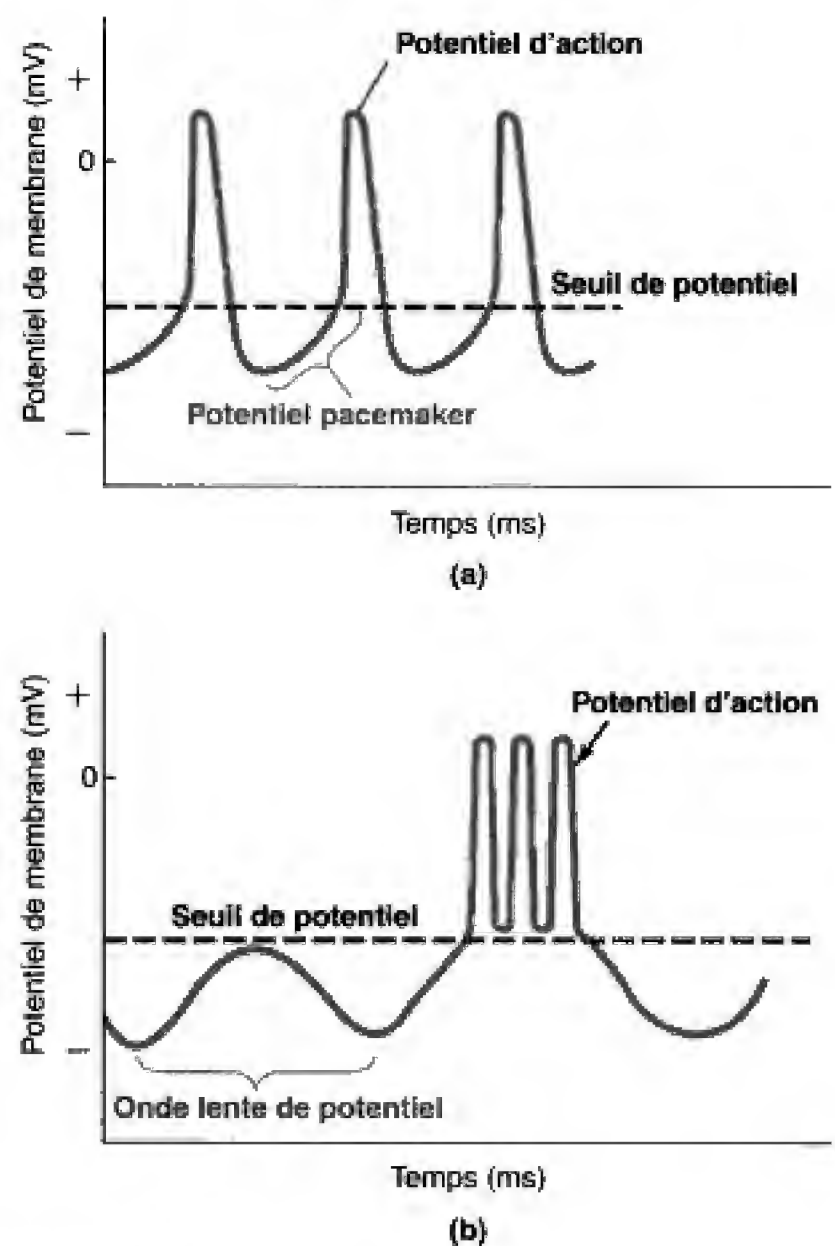
Dans le cas des *ondes lentes de potentiel* les ondes de dépolarisation et d'hyperpolarisation successives sont causées par des modifications spontanées du transport actif d'ions sodium à travers la membrane (● figure 8-24b). Le potentiel de membrane se rapproche et s'éloigne alternativement du seuil. Quand le seuil est atteint au cours d'une onde de dépolarisation, il y a une salve de potentiels d'action. Mais le seuil n'est pas toujours atteint et les ondes lentes ont alors lieu sans qu'il y ait apparition de potentiels d'action. Le fait que le seuil soit atteint dépend du niveau du potentiel de membrane au début du cycle de l'onde de dépolarisation. Ce niveau initial dépend d'influences locales et nerveuses, extérieures à la cellule. (Nous avons achevé la discussion de tous les moyens par lesquels le potentiel de membrane des tissus excitables peut être amené jusqu'au seuil. Les différents événements capables de déclencher un potentiel d'action dans les tissus excitables sont résumés dans le tableau 8-4)

### ACTIVITÉ MYOGÈNE

Les cellules auto-excitables du muscle lisse ont pour spécialité de donner naissance à un potentiel d'action mais non pas de se contracter. Seules quelques cellules d'un syncytium fonctionnel sont des cellules pacemaker et ne sont pas contractiles ; elles sont habituellement groupées ensemble en un endroit particulier. La majorité des cellules d'un muscle lisse unitaire sont spécialisées dans la contraction mais ne sont pas le siège de variations spontanées du potentiel de membrane. Mais, une fois le potentiel d'action né dans des cellules auto-excitables, il se propage par les jonctions communicantes à toutes les cellules du syncytium fonctionnel de sorte qu'elles se contractent en l'absence de stimulation nerveuse. De telles contractions indépendantes d'une commande nerveuse et dues à l'activité propre du muscle sont caractéristiques de l'activité myogène et sont à l'opposé de l'activité neurogène du muscle squelettique et des muscles lisses multiunitaires.

### ■ La gradation de la contraction du muscle lisse unitaire n'a rien de commun avec celle du muscle squelettique

La gradation de la contraction du muscle lisse unitaire est différente de celle du muscle squelettique. La gradation de la contraction du muscle squelettique par le recrutement d'unités motrices et la sommation des secousses est uniquement d'origine nerveuse. Grâce aux jonctions communicantes, la contraction du muscle lisse unitaire se fait en masse ce qui rend impossibles la variation du nombre de fibres qui se contractent. La seule possi-



● FIGURE 8-24

Activité électrique auto-entretenue dans le muscle lisse. a) En cas d'activité pacemaker, la membrane se dépolarise progressivement jusqu'au seuil de façon périodique en l'absence de toute stimulation nerveuse. Ces dépolarisations périodiques déclenchent des potentiels d'action spontanés. b) En cas d'ondes de potentiel lentes, il y a des oscillations spontanées faites d'hyperpolarisation et de dépolarisation de la membrane. Si la dépolarisation atteint le seuil, une salve de potentiels d'action se produit.

bilité de modification de la force développée par le muscle est celle de la force produite par les cellules. La proportion de ponts d'union actifs et, par conséquent, la force produite dépendent de la concentration de calcium dans le cytosol. À l'opposé du muscle squelettique dans lequel un seul potentiel d'action cause la libération de suffisamment de  $\text{Ca}^{2+}$  pour que tous les ponts d'union puissent entrer en action, le nombre de ponts d'union actifs et la force produite augmentent avec la concentration cytosolique de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cas du muscle lisse.

### ACTIVITÉ TONIQUE DU MUSCLE LISSE

Il y a suffisamment de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol pour que de nombreux muscles lisses unitaires produisent une certaine force en l'absence de potentiels d'action ; c'est le tonus de base. L'augmentation soudaine de  $\text{Ca}^{2+}$ , telle que celle qui accompagne des potentiels d'action d'origine myogène, cause une contraction



▲ **TABEAU 8-4**

**Déclenchement du potentiel d'action**

**MÉTHODE DE DÉPOLARISATION DE LA MEMBRANE JUSQU'AU SEUIL**

**TYPE DE TISSU EXCITABLE**

**DESCRIPTION DE L'ÉVÉNEMENT DÉCLENCHANT**

**Sommation de potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE)**  
(cf. p. 87)

Neurones efférents, interneurones

Sommation temporelle ou spatiale (cf. p. 89) de faibles dépolarisations (PPSE) des dendrites / corps cellulaires du neurone causées par des modifications de la perméabilité de canaux par suite de la liaison de neurotransmetteurs excitateurs à des récepteurs membranaires.

**Potentiel récepteur**  
(cf. p. 147)

Neurones afférents

Dépolarisation du récepteur du neurone afférent causée par des modifications de la perméabilité de canaux en réponse à la stimulation adéquate du neurone (cf. p. 146).

**Potentiel de plaque**  
(cf. p. 195)

Muscle squelettique

Dépolarisation de la plaque motrice (cf. p. 193) causée par des modifications de la perméabilité de canaux en réponse à la liaison de l'acétylcholine (un neurotransmetteur) aux récepteurs de la plaque motrice.

**Potentiel pacemaker**  
(cf. p. 232)

Muscle lisse, muscle cardiaque

Dépolarisation graduelle spontanée de la membrane à cause de modifications de transports ioniques passifs liés à des changements automatiques de la perméabilité de la membrane.

**Ondes lentes de potentiel**  
(cf. p. 232)

Muscle lisse (du tube digestif uniquement)

Alternance de dépolarisation et d'hyperpolarisation du potentiel causée par des modifications cycliques et automatiques de transports ioniques actifs à travers la membrane.

qui se superpose au tonus de base préexistant. Outre les potentiels d'action, de nombreux facteurs sont capables d'influencer l'activité contractile et le développement de force du muscle lisse en modifiant la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol ; parmi ces facteurs, il y a des neurotransmetteurs du système nerveux autonome.

**MODIFICATION DE L'ACTIVITÉ DU MUSCLE LISSE PAR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME**

Le muscle lisse est habituellement innervé par les deux subdivisions du système nerveux autonome. L'innervation *ne déclenche pas* la contraction du muscle lisse unitaire mais en *modifie* la vitesse et la force, réduisant ou renforçant l'activité contractile spontanée dans un organe particulier. Il faut se rappeler que l'ACh d'une seule terminaison axonale d'un motoneurone agit sur l'unique plaque motrice d'une fibre de muscle squelettique. Par contre les récepteurs protéiques auxquels se lient les neurotransmetteurs du système nerveux autonome sont répartis sur toute la membrane des cellules de muscle lisse. La sensibilité des cellules de muscle lisse à ces neurotransmetteurs dépend des récepteurs cholinergiques ou adrénergiques dont elle est munie.

Chaque branche terminale d'un neurone postganglionnaire chemine à la surface d'une ou de plusieurs cellules de muscle lisse et libère le neurotransmetteur contenu dans les vésicules

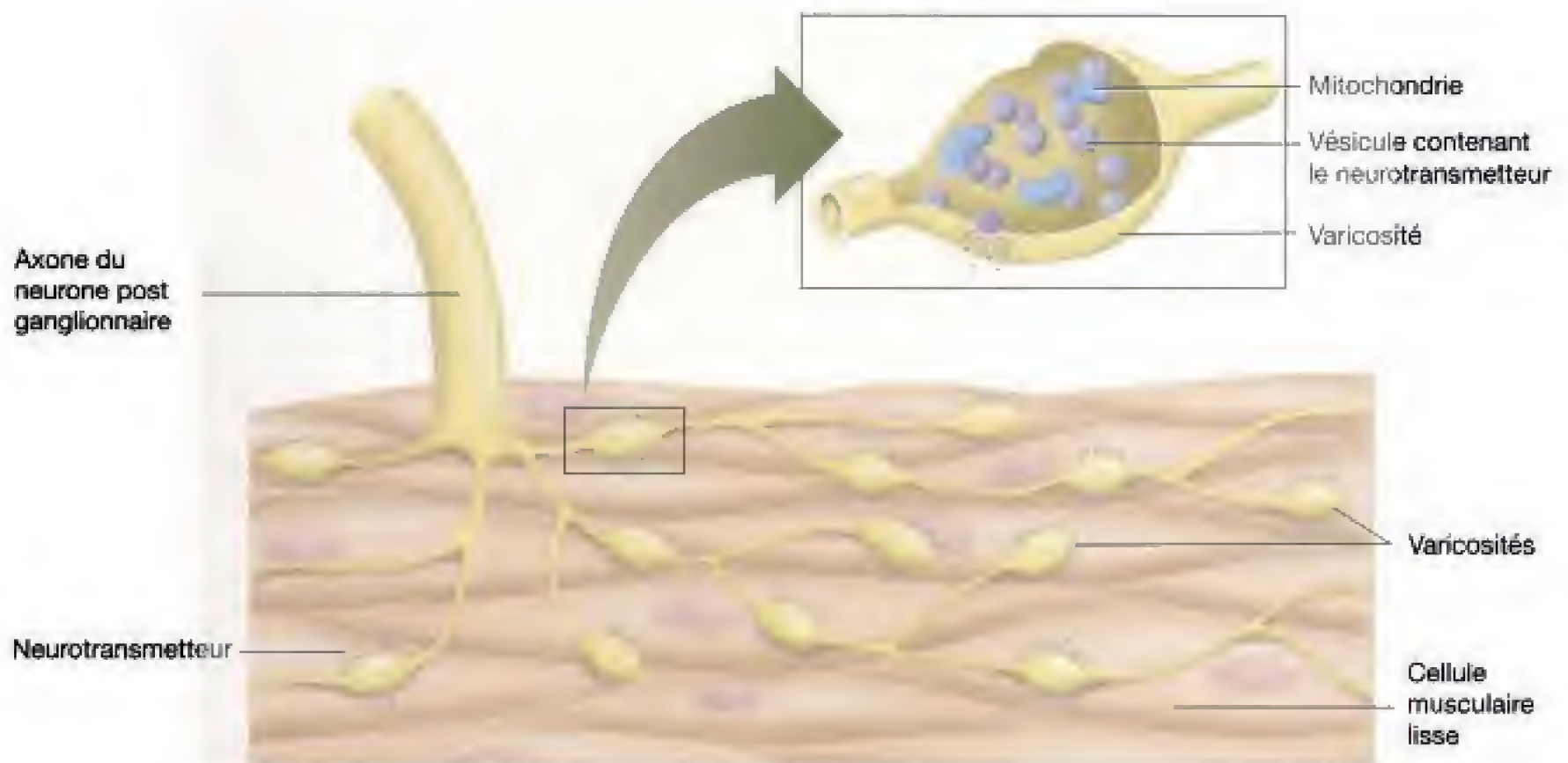
de ses multiples varicosités (renflements) en cas de potentiel d'action (● figure 8-25). Le neurotransmetteur gagne par diffusion les multiples récepteurs des cellules sous-jacentes. À la différence de la réponse au coup par coup de la plaque motrice, un muscle lisse particulier peut être influencé par plus d'un neurotransmetteur et chaque terminaison d'un neurone postganglionnaire peut influencer plus d'une seule cellule de muscle lisse.

**AUTRES FACTEURS MODIFIANT L'ACTIVITÉ DU MUSCLE LISSE**

D'autres facteurs que les neurotransmetteurs des neurones postganglionnaires du système nerveux autonome, y compris certaines hormones, des métabolites locaux, l'étirement et certaines drogues peuvent modifier la force et la vitesse de contraction des deux variétés, unitaire et multiunitaire de muscle lisse. En fin de compte, tous ces facteurs modifient la perméabilité au  $\text{Ca}^{2+}$  de canaux de la membrane plasmique, du réticulum sarcoplasmique, ou des deux. Les muscles lisses sont donc soumis à plus d'influences extérieures que le muscle squelettique, mais, à l'inverse de celui-ci ils sont capables de se contracter spontanément.

À propos de la relation force-longueur nous allons étudier en détail l'effet de l'étirement sur la contractilité du muscle lisse renvoyant à des chapitres ultérieurs consacrés aux différents organes contenant du muscle lisse l'étude des effets de facteurs chimiques sur la contractilité.





● FIGURE 8-25

Représentation schématique de l'innervation du muscle lisse par les terminaisons d'un neurone postganglionnaire du SN autonome

### ■ Un muscle lisse peut produire de la force quand il est étiré

La relation entre la longueur des fibres musculaires avant la contraction et la force produite est moins étroite dans le cas du muscle lisse que dans celui du muscle squelettique. L'étendue de variation de longueur compatible avec la production d'une force quasi maximale est beaucoup plus grande dans le cas du muscle lisse que dans celui du muscle squelettique. En effet, le muscle lisse peut encore produire une force importante même quand sa longueur initiale est 2,5 fois sa longueur de repos ; il y a deux raisons à cela. Premièrement, et à la différence du muscle squelettique dont la longueur au repos est proche de  $l_o$ , le muscle lisse au repos (non étiré) est beaucoup plus court que  $l_o$ . Il peut donc être fortement étiré avant d'atteindre sa longueur optimale. Deuxièmement, même en cas d'étirement les filaments fins chevauchent encore les filaments de myosine du fait de la plus grande longueur de ces derniers de sorte que les ponts d'union peuvent entrer en action et produire de la force. À l'opposé, les filaments fins et épais ne se chevauchent plus et ne peuvent plus interagir pour peu que le muscle squelettique soit étiré de 75 % par rapport à sa longueur optimale (cf. ● figure 8-15, p. 216).

Cette capacité des muscles lisses de conserver une activité contractile même en cas d'étirement considérable est importante parce que les muscles lisses viscéraux soient étirés au fur et à mesure du remplissage des viscères creux dans la paroi desquels ils sont situés. Soit l'exemple de la vessie. Les muscles lisses de la paroi sont étirés au fur et à mesure qu'elle se remplit d'urine ; ils conservent une activité tonique et restent capables de se contracter en réponse aux facteurs déclenchant l'émission d'urine. Si l'étirement considérable empêchait la production de force, comme dans le cas du muscle squelettique, la vessie pleine

ne pourrait pas se vider. La contraction des muscles lisses peut réduire leur longueur de moitié par rapport à leur longueur normale ; ceci permet aux viscères creux de se vider complètement grâce à l'augmentation de l'activité contractile. Au total les viscères creux se laissent distendre considérablement et peuvent se vider complètement. L'étendue de variation sur laquelle un muscle lisse est capable de fonctionner va de 0,5 à 2,5 fois sa longueur de repos alors que l'étendue de variation compatible avec la contraction est très limitée dans le cas du muscle squelettique.

Il y a dans les muscles lisses beaucoup de tissu conjonctif résistant à l'étirement. Alors que dans le cas des muscles squelettiques, l'étirement est limité par le déplacement des pièces squelettiques sur lesquels ils sont fixés, dans celui du muscle lisse c'est le tissu conjonctif qui limite la distension des organes creux.

### ■ Le muscle lisse est lent et économique

La réponse contractile d'un muscle lisse est plus lente que la secousse d'un muscle squelettique. Une seule contraction de muscle lisse peut durer jusqu'à 3 secondes (3 000 ms) alors que celle d'un muscle squelettique est de 100 ms au maximum. La vitesse de clivage de l'ATP par l'ATPase de la myosine est lente dans le muscle lisse de sorte que l'activité des ponts d'union et le glissement des filaments y sont plus lents. Le relâchement du muscle lisse est aussi plus lent parce que la vitesse à laquelle  $\text{Ca}^{2+}$  est éliminé est moins rapide. La lenteur n'est pas synonyme de faiblesse. Le muscle lisse peut produire autant de force par unité de surface transversale que le muscle squelettique mais il le fait plus lentement et à un moindre coût en énergie. En raison de la lenteur de leur cycle, les ponts d'union restent liés pendant plus de temps à l'actine que dans le muscle squelettique ; ils restent « verrouillés » sur les filaments fins pendant plus de temps



durant chaque cycle. C'est ce qui permet au muscle lisse de rester sous tension au prix d'une moindre consommation d'ATP puisque chaque cycle de pont d'union n'en consomme qu'une molécule. Le muscle lisse se contracte donc de façon économique et est adapté aux contractions prolongées avec faible consommation d'énergie et sans fatigue. À la différence des contraintes rapidement changeantes auxquelles sont soumis les muscles squelettiques pour agir sur l'environnement extérieur, les muscles lisses sont adaptés à des activités de longue durée et à des situations moins rapidement évolutives.

Du fait de sa lenteur et de la disposition apparemment moins rigoureuse de ses filaments on a souvent considéré le muscle lisse comme un parent pauvre du muscle squelettique. En réalité, la spécialisation des muscles lisses est bien adaptée à leur fonction : ils sont en mesure de se contracter pendant longtemps sans fatigue et économiquement et de faire face à des modifications importantes de volume des viscères creux sans que change beaucoup la force qu'ils produisent. Il s'agit donc de tissus efficaces et bien adaptés aux besoins.

### ■ Les propriétés du muscle cardiaque sont un mélange de celles du muscle squelettique et du muscle lisse

Le muscle cardiaque, particulier au cœur, a des propriétés de structure et de fonction en commun avec le muscle squelettique et le muscle lisse unitaire. Comme le muscle squelettique, le muscle cardiaque est strié du fait de l'arrangement régulier dans des sarcomères des filaments contractiles. Également comme dans le muscle squelettique, les filaments fins comportent de la tropomyosine et de la troponine qui est le site d'action du  $\text{Ca}^{2+}$ . Toujours comme le muscle squelettique, le muscle cardiaque a une relation force-longueur évidente. De même que les fibres oxydatives du muscle squelettique, les cellules du muscle cardiaque contiennent beaucoup de mitochondries, un réticulum sarcoplasmique assez développé et des tubules T.

Comme dans le muscle lisse, le calcium provient du LEC et du réticulum sarcoplasmique lors de l'excitation du muscle cardiaque. L'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  venant du LEC déclenche la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique. Comme dans le muscle lisse unitaire, il y a dans le muscle cardiaque des cellules pacemaker (mais pas de cellules à ondes lentes de potentiel) qui donnent naissance au potentiel d'action sans intervention extérieure et les cellules contractiles sont reliées entre elles par des jonctions communicantes qui facilitent sa propagation à tout le muscle. De même le muscle cardiaque est innervé par le système nerveux autonome qui, ainsi que certaines hormones et certains facteurs locaux, peut influencer la fréquence et la force de contraction.

Deux traits particuliers sont que les cellules cardiaques sont ramifiées et anastomosées en réseau et que le pic du potentiel d'action dure longtemps avant que ne commence la repolarisation. Ce muscle sera étudié en détail dans le prochain chapitre.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Les muscles squelettiques font partie de l'appareil locomoteur ; les muscles lisses et le muscle cardiaque font partie d'organes appartenant à d'autres systèmes. Le muscle cardiaque particulier au cœur appartient à l'appareil circulatoire. Les muscles lisses sont situés dans la paroi de viscères creux et de conduits : vaisseaux sanguins, voies aériennes, vessie, tube digestif, utérus ou canal déférent (par où passe le sperme produit par les testicules) qui font respectivement partie des systèmes ou appareils circulatoire, respiratoire, urinaire, digestif et reproducteur.

Les mouvements du corps dans l'espace et des parties du corps les unes par rapport aux autres sont dus aux contractions des muscles squelettiques. C'est ce qui permet de se déplacer et d'agir sur l'environnement extérieur. De manière très générale, certains mouvements contribuent à l'homéostasie comme ceux qui permettent de se procurer de la nourriture ou de s'éloigner d'un danger. Quelques exemples d'activités plus franchement liées à l'homéostasie sont la mastication qui broie des aliments destinés à être transformés ensuite dans le tube digestif en petites molécules de nutriments qui sont absorbées, et la respiration qui approvisionne l'organisme en  $\text{O}_2$  et en élimine le  $\text{CO}_2$ , fonctions remplies respectivement par les muscles masticateurs et par les muscles respiratoires qui sont des muscles squelettiques. La production de chaleur au cours de la contraction musculaire est la principale source de chaleur contribuant à la régulation de la température du corps. Les muscles squelettiques ont beaucoup d'autres fonctions qui n'ont pas de rapports avec l'homéostasie et qui nous permettent de travailler et de nous divertir et qui contribuent à notre vie sociale.

À l'exception du système de défense immunitaire, tous les autres systèmes ou appareils accomplissent leurs fonctions homéostatiques grâce à la participation de muscles autres que squelettiques. Par exemple, le muscle cardiaque pompe le sang vital dans les vaisseaux vers toutes les parties de l'organisme ; autre exemple, les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin font progresser les aliments ingérés dans le tube digestif à une vitesse adaptée à leur clivage en molécules absorbables par les sucs digestifs sécrétés le long du trajet.



## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 203-204)

- Les cellules musculaires ont comme spécialité la contraction.
- Il y a trois catégories de muscles : squelettique, lisse et cardiaque classés de deux façons différentes en fonction de propriétés communes : 1) les muscles squelettique et cardiaque sont *striés*, le muscle lisse *n'est pas strié* 2) le muscle squelettique est *volontaire*, les muscles cardiaque et lisse sont *involontaires* (cf. figures 8-2 et 8-3).

### Structure du muscle squelettique (pp. 204-207)

- Les muscles squelettiques sont constitués par des faisceaux de longues cellules cylindriques, dites *fibres musculaires*, entourés de tissu conjonctif. Les fibres musculaires sont remplies de myofibrilles faites d'ensembles de filaments épais et fins qui se chevauchent plus ou moins ; c'est ce qui donne au muscle l'aspect strié fait de bandes A foncées et de bandes I claires en microscopie optique (cf. figures 8-2 et 8-3).
- Les filaments épais sont constitués par une protéine, la myosine dont les têtes globuleuses font saillie en direction des filaments fins et forment les ponts d'union (cf. figure 8-4).
- Les filaments fins sont composés d'actine qui a des sites de liaison dont l'interaction avec les ponts d'union de la myosine cause la contraction. C'est pour cette raison que la myosine et l'actine sont appelées *protéines contractiles*. À l'état de repos, deux autres protéines, la tropomyosine et la troponine, sont disposées le long des filaments d'actine et masquent les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union ce qui empêche leur interaction (cf. figure 8-5).

### Bases moléculaires de la contraction du muscle squelettique (pp. 207-213)

- L'excitation de la fibre musculaire par le motoneurone déclenche une série d'événements responsables de la contraction au cours de laquelle les filaments d'actine coulisent plus profondément entre les filaments de myosine (cf. figure 8-7).
- Ce mécanisme de glissement des filaments est déclenché par la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par les citernes latérales du réticulum sarcoplasmique (cf. figures 8-9 et 8-10).
- C'est la propagation du potentiel d'action dans la profondeur de la fibre le long des tubules T qui cause la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  (figures 8-9 et 8-10).
- Le  $\text{Ca}^{2+}$  libéré s'attache à la troponine ce qui fait se déplacer le complexe tropomyosine-troponine démasquant ainsi les sites de liaison de l'actine aux ponts d'union (cf. figure 8-6).
- Une fois le pont d'union lié à l'actine, l'interaction des molécules d'actine et de la tête de la myosine est à l'origine de la libération de l'énergie emmagasinée au cours du clivage préalable de l'ATP par le site ATPase de la myosine. Cette énergie est mise à contribution pour l'action motrice, la flexion (coup de rame) des ponts d'union (cf. figure 8-11).
- L'inclinaison du pont d'union vers le milieu du filament épais attire le filament fin auquel il est attaché (figure 8-8). À la suite de la liaison d'une nouvelle molécule d'ATP au pont d'union, l'actine et la myosine se détachent, le pont d'union reprend sa position de repos prêt à commencer un nouveau cycle (figure 8-11).
- La répétition des cycles attire les filaments fins de plus en plus profondément entre les filaments de myosine.
- Quand le potentiel d'action est terminé, le  $\text{Ca}^{2+}$  rentre dans les citernes latérales par un transport actif, la tropomyosine et la troponine reprennent leur position de blocage des sites de liaison de l'actine et le relâchement a lieu (cf. figure 8-10).

- La durée totale de l'activité contractile est environ 100 fois supérieure à celle du potentiel d'action (cf. figure 8-12).

### Mécanique du muscle squelettique (pp. 213-219)

- La gradation de la contraction du muscle squelettique est réalisée 1) par la variation du nombre de fibres du muscle qui se contractent, et 2) par la variation de la force produite par chaque fibre active (cf. tableau 8-2, p. 223).
- Plus il y a de fibres qui se contractent, plus la force développée par le muscle est grande. Le nombre de fibres contractées dépend 1) de la taille du muscle, c'est-à-dire du nombre total de fibres qu'il contient ; 2) de l'importance du recrutement qui dépend du nombre de motoneurones innervant le muscle qui sont excités ; et 3) de la taille des unités motrices (une unité motrice est l'ensemble des fibres innervées par un même motoneurone) (cf. figure 8-13 et tableau 8-2, p. 223).
- Plus la force développée par chacune de ses fibres est grande plus l'est aussi celle du muscle entier. Deux facteurs très variables ont de l'effet sur la force produite par une fibre : 1) la fréquence de stimulation dont dépend le degré de sommation des secousses, et 2) la longueur initiale de la fibre avant qu'elle ne se contracte (cf. tableau 8-2, p. 223).
- Le terme *sommation des secousses* fait référence à l'augmentation de la force de contraction en cas de répétition de la stimulation. Après le potentiel d'action auquel fait suite la période réfractaire, le potentiel de membrane récupère et la fibre musculaire peut être stimulée à nouveau alors que l'activité contractile déclenchée par la première stimulation n'a pas encore totalement cessé. Deux contractions ou secousses consécutives causées par des potentiels d'action rapprochés peuvent donc s'additionner ce qui augmente la force produite par la fibre. Quand la fréquence de stimulation est suffisamment rapide pour que la fibre n'ait pas le temps de se relâcher entre les stimuli, la contraction est continue et maximale (à la longueur de la fibre considérée) ; c'est le *tétanos parfait* (cf. figure 8-14).
- La force développée au cours du tétnanos est fonction de la longueur de la fibre avant le début de la contraction. À la longueur optimale ( $l_0$ ), qui est la longueur normale au repos, le nombre de ponts d'union capables de se lier à l'actine est maximal à cause du chevauchement optimal des filaments fins et épais ; la force produite est alors maximale. À toute longueur supérieure ou inférieure à  $l_0$ , la force de contraction ne peut pas être aussi grande car une partie des ponts d'union n'est pas capable de se lier à l'actine (cf. figure 8-15).
- Les deux types fondamentaux de contraction musculaire, isométrique (à longueur constante) et isotonique (à force constante) dépendent des valeurs respectives de la force et de la charge. La charge, par exemple un objet que l'on soulève, exerce une force qui s'oppose à celle exercée par la contraction. Si la force est inférieure à la charge, le muscle n'est pas en mesure de se raccourcir et de déplacer la charge mais reste à longueur constante, produisant une contraction isométrique. Au cours de la contraction isotonique, la force est supérieure à la charge de sorte que le muscle peut se raccourcir et déplacer la charge, la force restant constante pendant le raccourcissement (cf. figure 8-16).

### Types de fibres et métabolisme du muscle squelettique (pp. 219-223)

- Trois voies métaboliques fournissent l'ATP nécessaire à la contraction musculaire : 1) le transfert de phosphate à fort contenu en



énergie de la créatine-phosphate stockée à l'ADP ce qui est la source initiale d'énergie au début de l'exercice ; 2) la phosphorylation oxydative des molécules de nutriments qui produit de grandes quantités d'ATP pour peu qu'il y ait suffisamment d'O<sub>2</sub> disponible ; 3) la glycolyse qui produit de l'ATP en l'absence d'O<sub>2</sub> mais consomme une grande quantité des stocks de glycogène et produit de l'acide lactique.

- Les fibres musculaires sont classées en trois catégories selon la voie de production d'ATP (oxydative ou glycolytique) et la vitesse à laquelle elles clivent l'ATP et se contractent (secousse lente ou rapide) : 1) fibres lentes oxydatives, 2) fibres rapides oxydatives, 3) fibres rapides glycolytiques (cf. *tableau 8-1*).
- Les fibres musculaires s'adaptent aux demandes auxquelles elles sont soumises. L'exercice d'endurance cause l'augmentation des possibilités oxydatives des fibres oxydatives tandis que l'exercice en force à grande puissance cause l'hypertrophie des fibres rapides glycolytiques.

#### Contrôle du mouvement volontaire (pp. 223-227)

- Tout mouvement dépend de l'activité des synapses qui convergent sur les motoneurones innervant les muscles mis en action. Les influx convergents viennent de trois origines : 1) les neurones afférents appartenant à l'arc de réflexes spinaux ; 2) le système corticospinal (pyramidal) moteur descendant venant du cortex moteur primaire et qui intervient surtout dans les mouvements fins et précis des mains ; 3) le système multineuronal (extrapyramidal) des voies motrices secondaires, venant du tronc cérébral et intervenant surtout dans le contrôle de la posture et dans les mouvements involontaires du tronc et des membres. La commande motrice finale à partir du tronc cérébral est influencée par le cervelet, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral.
- Le programme moteur et l'ajustement de la commande motrice reposent sur des informations afférentes, notamment sur celles venant des fuseaux musculaires, qui sont à l'origine d'une rétroaction négative portant sur la longueur du muscle, et sur celles venant de l'organe tendineux de Golgi qui renseignent sur la force développée par le muscle (cf. *figure 8-18*).
- Lors de l'étirement passif d'un muscle entier, celui concomitant des fuseaux musculaires déclenche la contraction réflexe du muscle qui s'oppose à son étirement supplémentaire (cf. *figures 8-19 et 8-20*).

#### Muscles lisses et cardiaque (pp. 227-235) (cf. *tableau 8-3*)

- Les filaments épais et fins du muscle lisse ne sont pas disposés régulièrement d'où l'absence de striation des fibres (cf. *figures 8-21 et 8-22*).

- Dans le muscle lisse, le Ca<sup>2+</sup>, qui provient du milieu extracellulaire et aussi des maigres stocks intracellulaires, active les ponts d'union par l'intermédiaire d'une séquence d'événements biochimiques qui aboutissent à la phosphorylation de la myosine qui est nécessaire pour que les ponts d'union se lient à l'actine (cf. *figure 8-23*).
- La contraction des muscles lisses multiunitaires est neurogène ; elle est due à la stimulation des fibres musculaires individuelles par les neurones qui les innervent et appartiennent au système nerveux autonome.
- La contraction des muscles lisses unitaires est myogène ; elle se produit en l'absence d'influences extérieures par suite de la dépolarisation spontanée du potentiel de membrane jusqu'au seuil qui est due à des déplacements spontanés d'ions. Seules quelques cellules d'un muscle unitaire sont auto-excitables. Les deux types de dépolarisation spontanée de cellules auto-excitables du muscle lisse sont les potentiels pacemakers et les ondes lentes de potentiel (cf. *figure 8-24 et tableau 8-4*).
- Une fois déclenché dans un muscle auto-excitabile, le potentiel d'action gagne par l'intermédiaire de jonctions communicantes les cellules qui forment un syncytium fonctionnel qui se contracte en bloc.
- La force développée par un muscle unitaire dépend de la concentration du Ca<sup>2+</sup> cytosolique. Il y a suffisamment de Ca<sup>2+</sup> cytosolique dans de nombreux muscles unitaires pour qu'ils produisent une faible force, appelée tonus, en l'absence de potentiel d'action.
- Les neurotransmetteurs du système nerveux autonome ainsi que certaines hormones et des métabolites locaux peuvent modifier la fréquence et la force des contractions spontanées de muscles lisses. Tous ces facteurs influencent l'activité contractile des muscles lisses en modifiant la concentration du Ca<sup>2+</sup> cytosolique.
- La contraction du muscle lisse est peu coûteuse en énergie et peut durer longtemps sans qu'apparaisse la fatigue. Cette propriété jointe au fait que la longueur du muscle lisse unitaire a peu d'effet sur la force de contraction fait que ce type de muscle est parfaitement adapté à son rôle dans la paroi des viscères creux dont le volume est très variable.
- Les fibres du muscle cardiaque, spécifique du cœur, sont striées comme celles du muscle squelettique. Comme dans le muscle unitaire lisse, certaines cellules musculaires cardiaques sont capables de produire automatiquement des potentiels d'action qui se propagent par des jonctions communicantes à tout le muscle.

## EXERCICES DE RÉVISION

#### Questions courtes (réponses p. A-41)

1. Vrai ou faux. À l'arrêt du potentiel d'action, l'activité contractile résultante d'une fibre musculaire cesse.
2. Vrai ou faux. La vitesse de raccourcissement d'un muscle dépend uniquement de la vitesse à laquelle l'ATP est scindé.
3. Vrai ou faux. Quand un muscle squelettique est étiré de façon maximale, il peut produire son maximum de force parce que la longueur parcourue par les filaments d'actine au cours de leur glissement est maximale.
4. Vrai ou faux. Un potentiel pacemaker entraîne toujours un potentiel d'action.
5. Vrai ou faux. Une onde lente de potentiel entraîne toujours un potentiel d'action.
6. Vrai ou faux. Les muscles lisses peuvent produire de la force même s'ils sont fortement étirés parce que le chevauchement des filaments d'actine et des longs filaments de myosine est encore présent.
7. La contraction isotonique est une contraction \_\_\_\_\_ en cas de raccourcissement du muscle et \_\_\_\_\_ en cas d'allongement de celui-ci.
8. Les neurones moteurs \_\_\_\_\_ innervent les fibres musculaires extrafusales et les neurones moteurs \_\_\_\_\_ innervent les fibres intrafusales.
9. Les deux types d'atrophie sont l'atrophie par \_\_\_\_\_ et l'atrophie par \_\_\_\_\_.



10. Laquelle/lesquelles des structures nerveuses suivantes influence/cent *directement* les motoneurones alpha ? (Indiquer toutes les bonnes réponses)
  - a. cortex moteur primaire
  - b. tronc cérébral
  - c. cervelet
  - d. noyaux de la base
  - e. voie afférente des réflexes spinaux
11. Lequel des événements suivants *ne contribue pas* à l'apparition du relâchement musculaire ?
  - a. recapture du  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique
  - b. absence d'ATP
  - c. disparition des potentiels d'action
  - d. disparition de l'ACh dans la plaque motrice sous l'action de l'acétylcholine estérase
  - e. retour par glissement des filaments fins à leur position de départ.
12. À propos du muscle squelettique. Faire correspondre les propriétés énumérées de a à g aux structures/molécules énumérées de 1 à 7.
 

|                                                     |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ___ 1. $\text{Ca}^{2+}$                             | (a) se lie de façon cyclique aux ponts d'union pendant la contraction                         |
| ___ 2. tubule T                                     | (b) possède une activité ATPase                                                               |
| ___ 3. ATP                                          | (c) fournit l'énergie pour la flexion des ponts d'union                                       |
| ___ 4. citerne latérale du réticulum sarcoplasmique | (d) transmet rapidement le potentiel d'action vers l'intérieur de la fibre                    |
| ___ 5. myosine                                      | (e) stocke $\text{Ca}^{2+}$                                                                   |
| ___ 6. complexe troponomyosine-troponine            | (f) attire le complexe troponomyosine-troponine hors de sa position de blocage                |
| ___ 7. actine                                       | (g) empêche l'interaction de la myosine et de l'actine en l'absence de stimulation du muscle. |
13. Indiquer par a ou b ce qui arrive aux bandes des sarcomères pendant la contraction
 

|                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| ___ 1. filaments épais | (a) ne change pas de taille |
| ___ 2. filaments fins  | (b) se raccourcit           |
| ___ 3. bande A         |                             |
| ___ 4. bande I         |                             |
| ___ 5. zone H          |                             |
| ___ 6. sarcomère       |                             |

### Questions rédactionnelles

1. Décrire les niveaux d'organisation du muscle squelettique
2. À quoi est dû l'aspect strié au muscle squelettique ? Décrire la disposition des filaments épais et fins responsables des bandes.
3. Quelle est l'unité fonctionnelle du muscle squelettique ?
4. Décrire la composition des filaments épais et fins.
5. Décrire le mécanisme du glissement des filaments lors de la contraction musculaire. Comment les ponts d'union causent-ils le raccourcissement des fibres musculaires ?
6. Comparer le couplage excitation-contraction du muscle squelettique et du muscle lisse.
7. Comment la gradation de la contraction du muscle squelettique se produit-elle ?
8. Qu'est-ce qu'une unité motrice ? Comparer la taille des unités motrices dans les muscles contrôlés avec précision et dans ceux responsables de contraction puissantes et peu élaborées. Décrire le recrutement des unités motrices.
9. Expliquer la sommation des secousses et le téтанos musculaire.
10. Quel est l'effet de la longueur d'une fibre musculaire juste avant une contraction sur la force de cette contraction ?
11. Comparer les contractions isotonique et isométrique.
12. Décrire le rôle de chaque élément de la liste suivante pour fournir de l'énergie au muscle squelettique de : l'ATP, la créatine-phosphate, la phosphorylation oxydative et la glycolyse. Comparer et opposer l'exercice physique aérobie et anaérobie.
13. Donner les principales caractéristiques des trois types de fibres du muscle squelettique.
14. Quels sont les rôles respectifs du système corticospinal et de la voie multineuronale dans la commande du mouvement volontaire.
15. Décrire la structure et la fonction des fuseaux neuromusculaires et des organes tendineux de Golgi.
16. Comparer les muscles lisses unitaire et multiunitaire.
17. Opposer les contractions myogène et neurogène.
18. Comment se fait la gradation de la contraction du muscle lisse ?
19. Comparer la vitesse de contraction et la dépense d'énergie du muscle squelettique et du muscle lisse.
20. Quels sont les caractères fonctionnels du muscle cardiaque qui sont apparentés à ceux du muscle squelettique et à ceux du muscle lisse unitaire ?

## SUJETS DE RÉFLEXION

### (Explications p. A-41)

1. Pourquoi la pratique régulière d'exercices anaérobies est-elle plus bénéfique pour l'appareil cardio-vasculaire que l'haltérophilie ? (*Indication* : l'effet de l'entraînement est semblable dans le cas du cœur et du muscle squelettique.)
2. Essayez de vous mettre à la place des chercheurs qui ont découvert le glissement des filaments et de vous demander quels sont les phénomènes moléculaires à l'origine des modifications des bandes pendant la contraction. En examinant une fibre musculaire contractée et une fibre au repos (cf. ● figure 8-3a, p. 206), en microscopie

optique comment pouvez-vous arriver à la conclusion que la longueur des filaments fins ne change pas pendant la contraction ? Au grossissement utilisé, les filaments fins ne sont pas visibles (*Indication* : Comment repère-t-on l'extrémité des filaments fins ? Si la distance entre ces repères est la même dans la fibre contractée et relâchée, la longueur des filaments fins doit être constante).

3. Quel type d'entraînement est conseillé à un descendeur et à un skieur de fond ? Quel type d'adaptation musculaire faut-il chercher à obtenir chez ces deux types d'athlètes ?



4. Quand la vessie est pleine et que le réflexe de miction est déclenché, le système nerveux innervant la vessie cause la contraction de la vessie et le relâchement du sphincter externe de l'urètre qui contrôle la sortie de la vessie. Si ce n'est pas le moment d'uriner, il est possible de contracter volontairement le sphincter externe pour s'opposer à la miction alors même que la vessie est pleine. Faites appel à vos connaissances sur les types de muscles et leur innervation pour trouver le type de muscle constituant le sphincter

externe et par quelle voie efférente du système nerveux il est innervé.

5. Les filaments fins sont disposés en hexagone autour des filaments épais. Les ponts d'union font saillie dans les six directions vers les filaments fins. Chaque filament fin est entouré de trois filaments épais. Dessiner une coupe transversale schématique de cet arrangement géométrique.

---

## APPLICATION CLINIQUE

---

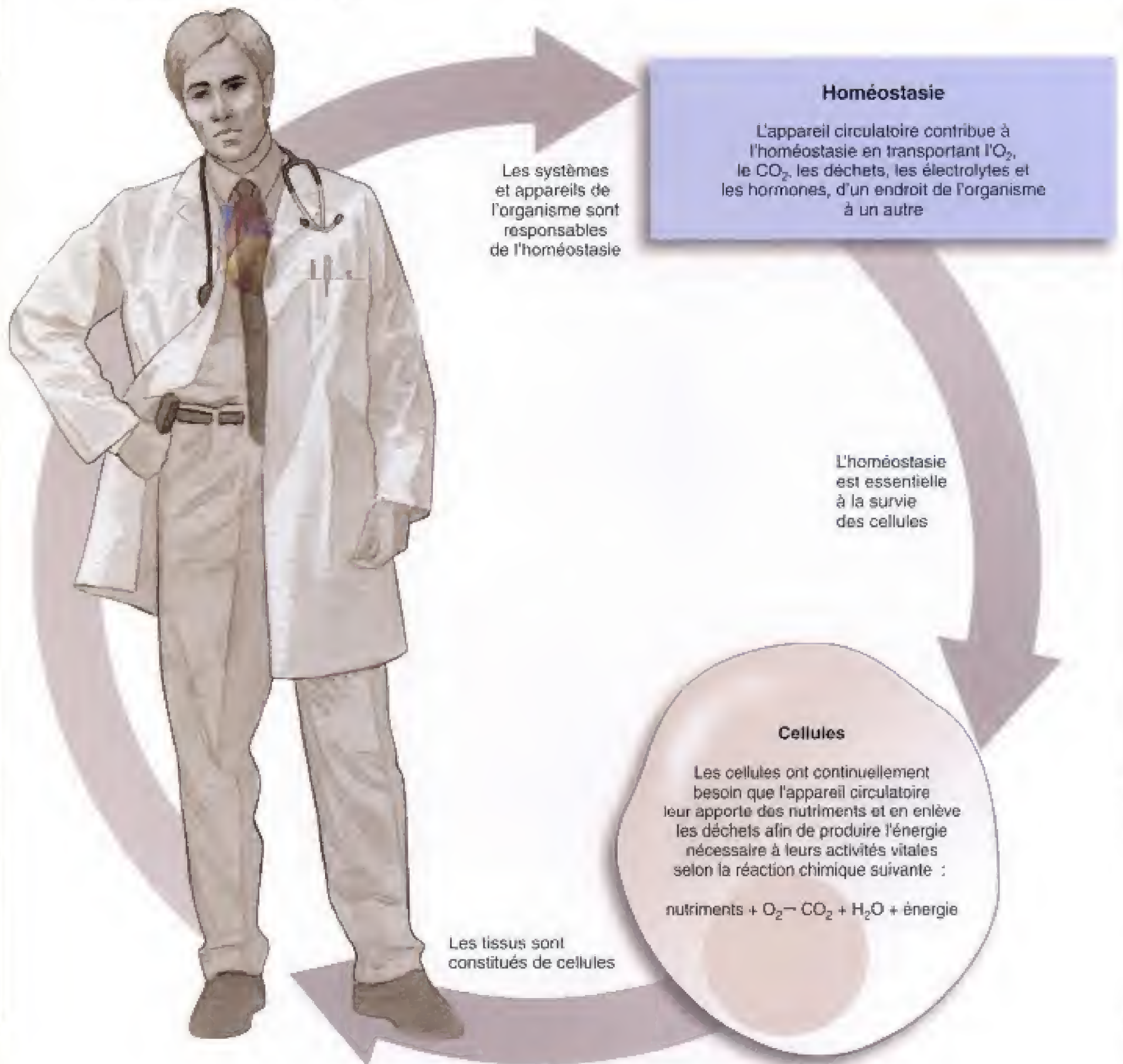
### (Explication, p. A-41)

Le jeune X... attend avec impatience qu'on lui enlève le plâtre de jambe posé six semaines plus tôt quand il s'est cassé la jambe. Les grandes vacances sont à moitié écoulées et il n'a pu pratiquer aucun sport. Une fois le plâtre enlevé, la joie du jeune X... fait place au souci

que lui cause l'aspect de sa jambe, nettement moins grosse que l'autre. Comment expliquez-vous la diminution de volume de la jambe ? Comment rendre à la jambe son aspect et sa force normaux ?



## Appareil circulatoire (cœur)



L'homéostasie repose sur l'apport aux cellules de matériaux essentiels, O<sub>2</sub> et nutriments prélevés continuellement dans l'environnement, et sur l'enlèvement continu de déchets. L'homéostasie dépend aussi du transport des hormones, qui sont des messagers chimiques régulateurs, de leur lieu de production à celui de leur action. L'appareil circulatoire, qui est le système de transport de matière dans l'organisme et

contribue ainsi à l'homéostasie, comporte le cœur, les vaisseaux et le sang.

Tous les tissus ont un besoin continu et vital de l'apport de sang qui dépend des battements ou contractions du cœur. Le cœur pompe le sang dans les vaisseaux qui le répartissent en quantité appropriée entre les tissus et les organes que l'organisme soit au repos ou en pleine activité physique.



# Physiologie cardiaque

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

### ANATOMIE DU CŒUR

- Situation du cœur
- Le cœur : une pompe à deux corps
- Valves cardiaques
- Parois cardiaques ; muscle cardiaque (myocarde)

### ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DU CŒUR

- Activité pacemaker
- Propagation de l'excitation cardiaque
- Potentiel d'action des cellules contractiles du cœur
- Période réfractaire du cœur
- Électrocardiographie

### ÉVÉNEMENTS MÉCANIQUES DU CYCLE CARDIAQUE

- Rapports entre l'activité électrique, la pression et le volume pendant la systole et la diastole
- Bruits du cœur

### DÉBIT CARDIAQUE ET SON CONTRÔLE

- Facteurs dont dépend le débit cardiaque
- Contrôle de la fréquence cardiaque
- Contrôle du volume d'éjection

### NUTRITION DU CŒUR

- Circulation coronaire
- Maladie vasculaire coronaire

## INTRODUCTION

Peu de jours après la conception le cœur commence à battre et il battra jusqu'à la mort. Durant toute l'existence le cœur humain bat environ 3 milliards de fois, ne s'arrêtant que pendant quelques fractions de secondes entre les battements. Environ trois semaines après la conception, avant même que la mère se sache enceinte, le cœur de l'embryon commence à fonctionner ; à ce moment l'embryon humain mesure seulement quelques millimètres, guère plus qu'une lettre majuscule de cette page.

Pourquoi faut-il que le cœur se développe aussi précocement et ne cesse jamais de fonctionner ? Parce que l'appareil circulatoire est le système de transport de l'organisme. L'embryon humain dispose de très peu de réserves de nutriments et dépend du fonctionnement précoce de la circulation grâce à quoi il se procure à partir de la circulation maternelle et répartit entre ses propres tissus les approvisionnements nécessaires à son développement. C'est ainsi que commence l'histoire de l'appareil circulatoire qui va se poursuivre toute la vie pour transporter vers les cellules les matériaux qui leur sont indispensables.

L'appareil circulatoire comprend trois parties fondamentales :

1. Le cœur qui est une pompe fournissant au sang l'énergie nécessaire à son écoulement vers les tissus. Comme tous les fluides, le sang coule d'une région de haute pression vers une zone de basse pression. C'est à la physiologie cardiaque que ce chapitre est consacré (du grec *kardia*, cœur)
2. Les vaisseaux sanguins qui sont les voies de communication par lesquelles le sang circule du cœur vers les tissus et y revient (chapitre 10).
3. Le sang qui est le milieu liquide dans lequel sont transportés sur de grandes distances des matériaux (comme  $O_2$ ,  $CO_2$ , nutriments, déchets, électrolytes et hormones) dissous ou en suspension et certaines cellules (chapitre 11).



L'écoulement ininterrompu du sang partant du cœur et y revenant se fait dans deux circuits fermés vasculaires séparés (● figure 9-1). La circulation pulmonaire (petite circulation) forme un circuit fermé entre le cœur et les poumons tandis que la circulation systémique (grande circulation) en forme un autre entre le cœur et le reste des organes.

## ANATOMIE DU CŒUR

Le cœur est un organe musculaire creux dont la taille est à peu près celle du poing fermé. Il est situé dans le thorax, à peu près au milieu entre le sternum en avant et la colonne vertébrale dorsale en arrière. Contrairement à une croyance répandue le cœur n'est pas à gauche dans le thorax mais bien au milieu de celui-ci. Le diamètre du cœur diminue de la base vers la pointe appelée apex. Son grand axe est incliné de sorte que la base est plutôt à la droite et l'apex à gauche du sternum. C'est à gauche du sternum que l'on perçoit les battements du cœur quand on a des palpitations et que l'on peut sentir les battements du cœur en posant la main sur le thorax ; d'où la croyance commune mais erronée que le cœur est situé à gauche dans la poitrine.

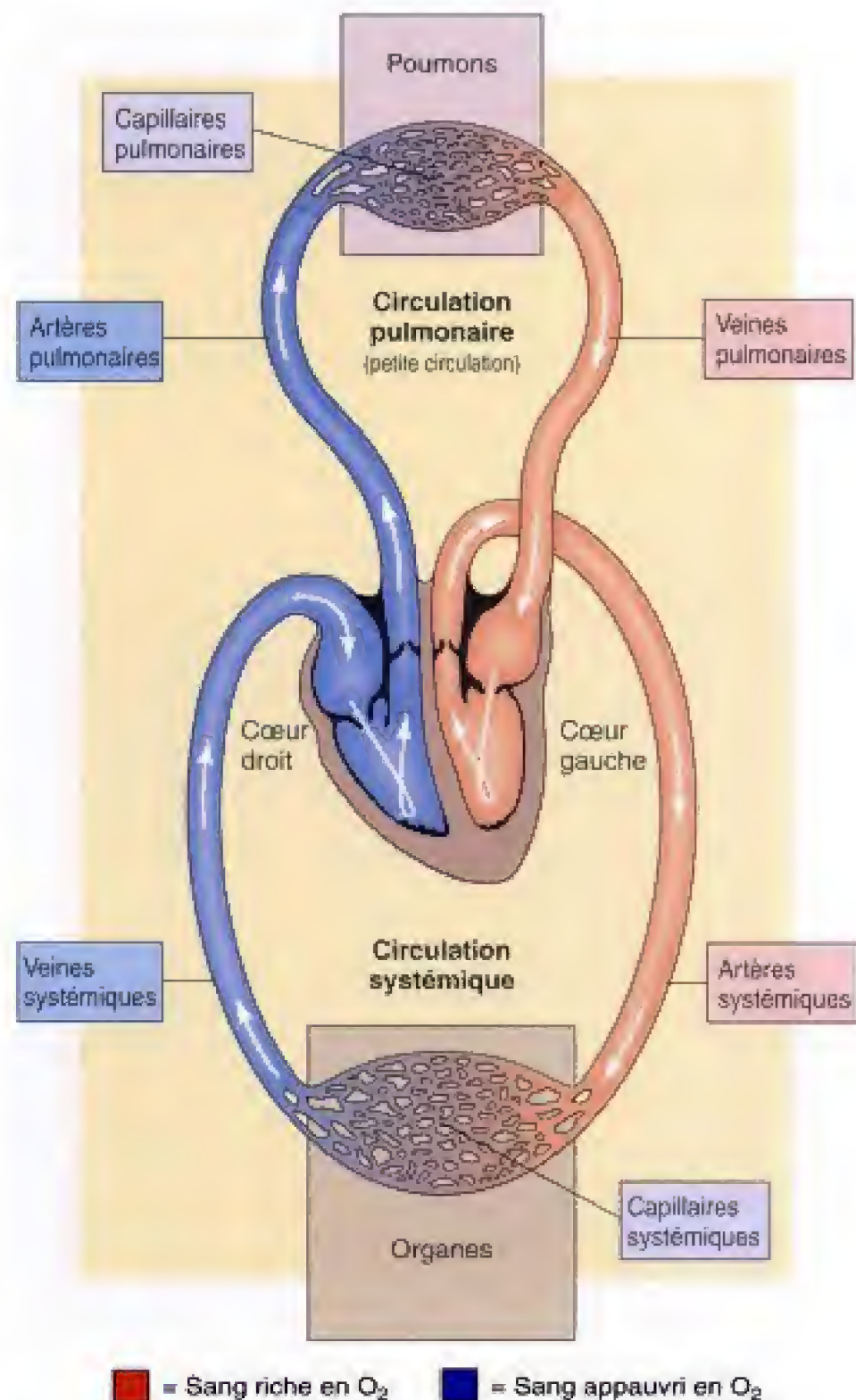
**Note clinique** On met à profit la situation du cœur entre deux structures osseuses, sternum et vertèbres dorsales, au cours du massage cardiaque externe lors des manœuvres de ressuscitation cardiopulmonaire en cas d'arrêt des battements cardiaques (● figure 7-2b). La compression manuelle rythmique du cœur entre ces deux structures osseuses chasse du sang hors du cœur ce qui se substitue à l'effet des battements spontanés. (C'est grâce au fait que les valves cardiaques fonctionnent comme des clapets anti-retour (à sens unique) (cf. p. 244) que le massage cardiaque est efficace, NdT). Associé à la respiration artificielle, le massage externe du cœur peut sauver la vie dans l'attente du rétablissement de la fonction cardiaque par un traitement approprié.

### Le cœur est une pompe à deux corps

Le cœur est bien entendu un seul organe, mais ses côtés gauche et droit sont deux pompes distinctes. Le cœur a en effet un côté droit et un côté gauche et quatre cavités, deux par côté (● figure 9-2a). De chaque côté, le sang qui revient au cœur entre dans l'oreillette d'où il passe dans le ventricule qui le pompe hors du cœur. On appelle veines les vaisseaux par lesquels le sang revient au cœur et artères ceux par lesquels il en sort. Les deux côtés du cœur sont séparés par une cloison musculaire continue, ou **septum**, qui empêche le mélange du sang oxygéné que le cœur gauche pompe et du sang pauvre en oxygène qui revient au cœur droit.

### CIRCUIT DU SANG

C'est en suivant le parcours d'une goutte de sang que l'on réalise que le cœur est fait de deux corps de pompe en série (● figures 9-2a et b). Le sang de la circulation systémique revient au cœur par les grosses veines caves, de la moitié supérieure du corps par l'une et de la moitié inférieure par l'autre. La goutte de sang, qui entre dans l'oreillette droite, revient des tissus qui en ont extrait l'O<sub>2</sub> qui leur est nécessaire et y ont ajouté du CO<sub>2</sub> ; elle passe ensuite dans le ventricule droit qui la pompe dans l'artère pulmonaire qui se divise immédiatement en deux branches dont chacune est destinée à l'un des poumons. Ainsi le cœur



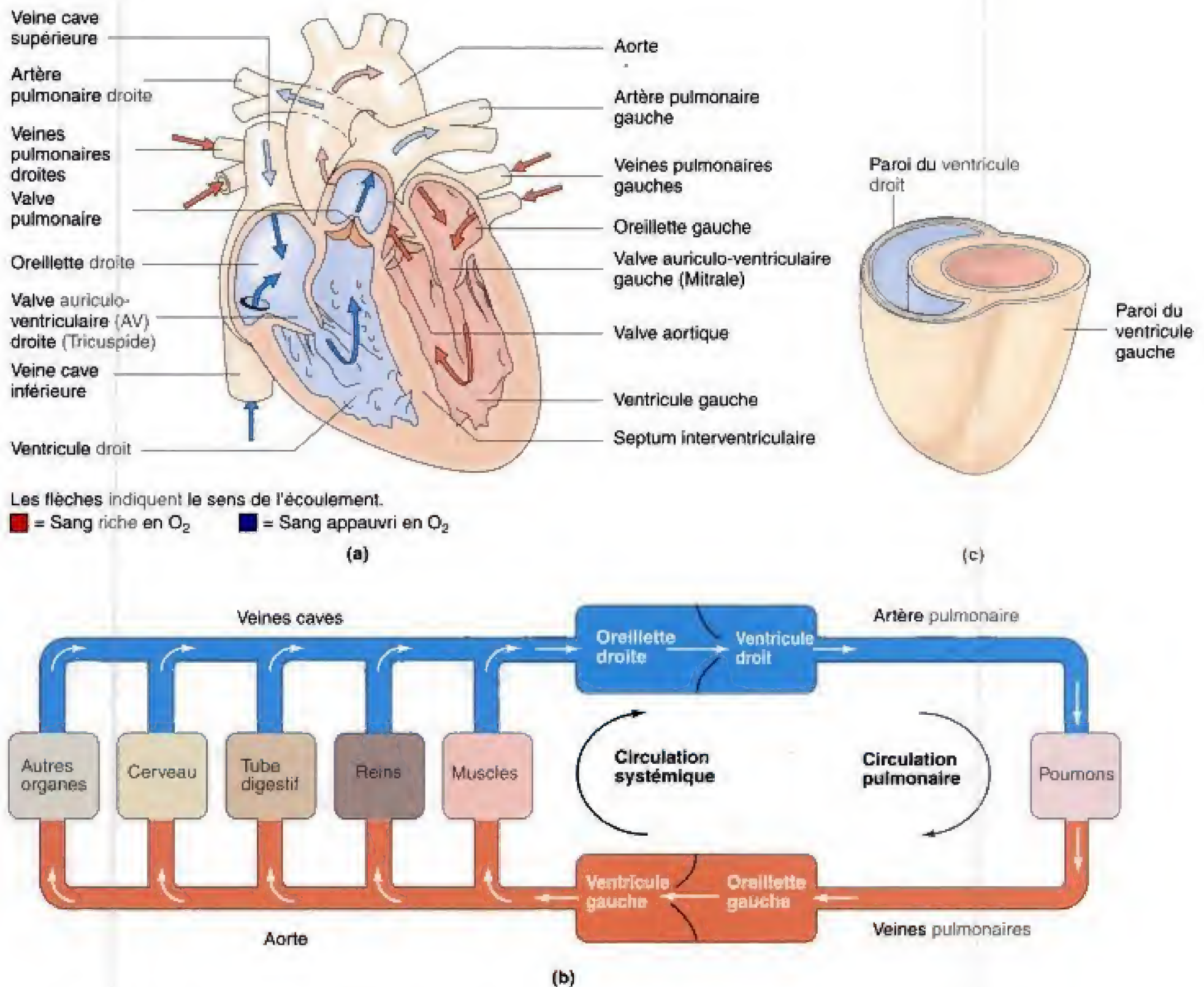
● FIGURE 9-1

Place du cœur au sein des appareils circulatoire et respiratoire. L'appareil circulatoire est fait de deux circuits : la circulation pulmonaire entre le cœur et les poumons, et la circulation systémique entre le cœur et tous les autres organes.

droit pompe dans la circulation pulmonaire le sang revenant de la circulation systémique.

Dans les poumons le sang perd du CO<sub>2</sub> et gagne de l'O<sub>2</sub> avant de gagner l'oreillette gauche par les veines pulmonaires provenant des poumons. Le sang riche en O<sub>2</sub> traverse l'oreillette gauche et gagne le ventricule gauche, la pompe qui le propulse dans tout l'organisme à l'exclusion des poumons. Ainsi le cœur gauche reçoit le sang venant de la circulation pulmonaire et le pompe dans la circulation systémique. La grosse artère par laquelle le sang





## ● FIGURE 9-2

**Écoulement de sang dans le cœur et action de la pompe cardiaque** a) Écoulement du sang dans le cœur. b) Double action de pompage du cœur. Le côté droit du cœur reçoit de la circulation systémique du sang pauvre en  $O_2$  et le pompe dans la circulation pulmonaire. Le côté gauche du cœur reçoit de la circulation pulmonaire du sang riche en  $O_2$  et le pompe dans la circulation systémique. Noter les voies parallèles suivies par le sang dans les organes systémiques. (Le débit de sang vers chaque organe n'est pas représenté à la bonne échelle). c) Épaisseur comparée de la paroi du ventricule droit. Remarquer que la paroi du ventricule gauche est beaucoup plus épaisse que celle du ventricule droit.

sort du ventricule gauche est l'aorte dont les branches se ramifient pour irriguer tous les tissus de l'organisme.

À la différence de la circulation pulmonaire dans laquelle tout le sang qui coule traverse un même organe, les poumons, la circulation systémique est faite d'une série de circulations régionales disposées en parallèle. Une partie du sang qui est pompé hors du ventricule gauche est destinée aux muscles, une autre au cerveau, etc. Le sang sortant du ventricule gauche est donc réparti de sorte que chaque territoire de l'organisme reçoit du

sang oxygéné ; le même sang artériel ne passe pas successivement d'un organe au suivant. La goutte de sang dont nous suivons le parcours va donc dans un seul organe. Les cellules des tissus prélèvent de l' $O_2$  dans le sang et l'utilisent pour l'oxydation des nutriments en vue de la production d'énergie ; ce faisant, elles produisent du  $CO_2$  qui diffuse dans le sang. Au terme d'un tour de circuit complet la goutte de sang appauvri en  $O_2$  et enrichi en  $CO_2$  revient par les veines caves au cœur droit qui va à nouveau la pomper dans les poumons.



## COMPARAISON DU CŒUR DROIT ET DU CŒUR GAUCHE

Les deux ventricules pompent simultanément la même quantité de sang. Le débit de sang oxygéné pompé par le ventricule gauche est égal, en moyenne, à celui de sang désoxygéné que pompe le ventricule droit. La circulation pulmonaire est à basse pression et faible résistance à l'écoulement du sang tandis que la circulation systémique est à forte pression et forte résistance. (Plus précisément, l'aorte et ses branches sont, la seule région à haute pression du réseau vasculaire, tandis que les veines systémiques et la circulation pulmonaire forment, ensemble, la région à basse pression du réseau vasculaire, NdT). La pression est la force exercée sur la paroi des vaisseaux par le sang pompé par le cœur. La résistance est ce qui s'oppose à l'écoulement du sang et est due aux frictions entre le sang et la paroi des vaisseaux et entre les particules de sang. De ce fait, pour pomper le même débit de sang le ventricule gauche effectue plus de travail que le droit puisqu'il pompe le sang sous forte pression contre une plus grande résistance. Il est donc logique que la paroi musculaire du ventricule gauche soit nettement plus épaisse que celle du ventricule droit ce qui fait de lui une pompe plus puissante (● figure 9-2c).

### ■ Grâce aux valves cardiaques, l'écoulement du sang dans le cœur se fait dans le bon sens

L'écoulement du sang dans le cœur se fait uniquement des oreillettes vers les ventricules et de ceux-ci vers les grosses artères. Le sens de l'écoulement est imposé par quatre valves unidirectionnelles. Ces valves s'ouvrent et se ferment de façon passive sous l'influence de la différence de pression entre leurs deux faces (● figure 9-3) de façon un peu analogue à une porte. Quand la pression d'amont (devant la valve), est supérieure à la pression d'aval (derrière la valve), la valve s'ouvre comme une porte sur laquelle on pousse ; quand la pression d'aval est supérieure à la pression d'amont la valve se referme comme quand on pousse sur la face opposée de la porte. Il faut bien comprendre que dans ce dernier cas, la différence de pression ne force pas la valve à s'ouvrir dans l'autre sens ; une valve n'est pas l'analogue d'une porte battante comme une porte de « saloon ».

#### ● FIGURE 9-3

##### Fonctionnement des valves



Quand la pression est la plus forte derrière (en aval) la valve, celle-ci s'ouvre.

Valve ouverte



Quand la pression est la plus forte devant (en amont) la valve, elle ne peut pas s'ouvrir à contresens et se ferme. C'est une valve à sens unique.

Valve fermée ; elle ne peut pas s'ouvrir à contre sens

## VALVES AV ENTRE LES OREILLETES ET LES VENTRICULES

Deux des valves, les valves auriculo-ventriculaires (AV) droite et gauche sont situées entre l'oreillette et le ventricule correspondants (● figure 9-4a). Ces valves permettent le passage du sang de l'oreillette vers le ventricule quand la pression dans l'oreillette est plus haute que dans le ventricule pendant le remplissage de celui-ci ; elles s'opposent au reflux du sang pendant que le ventricule chasse du sang dans l'artère correspondante alors que la pression y est beaucoup plus forte que dans l'oreillette. Si la montée de la pression dans le ventricule lorsque qu'il se contracte pour pomper le sang ne fermait pas la valve, une partie plus ou moins importante du sang refluerait dans l'oreillette et les veines au lieu d'être poussée dans l'artère correspondante. La valve AV droite composée de trois valvules est appelée pour cette raison valve tricuspide (● figure 9-4b). La valve gauche n'a que deux valvules et est appelée valve mitrale (car elle ressemble à la mitre portée par les évêques).

Des cordages, faits de tissu analogue à celui des tendons, sont fixés aux bords des valvules AV et s'opposent à leur basculement vers l'oreillette au moment de leur fermeture sous l'effet de la forte pression ventriculaire. Ces cordages vont des valvules aux muscles papillaires qui sont saillies dans la cavité des ventricules et se contractent en même temps qu'eux ce qui tend les cordages. La traction ainsi exercée par celle-ci sur les valves fermées contribue à maintenir celles-ci bien accolées de même que les cordes retiennent une montgolfière avant le décollage ; grâce à cela, la valve AV reste étanche bien que la pression d'aval soit beaucoup plus forte que celle d'amont (● figure 9-4c).

## VALVES SEMI-LUNAIRES ENTRE LES VENTRICULES ET LES GROSSES ARTÈRES

Les deux autres valves cardiaques, les valves aortique et pulmonaire, sont situées à la jonction des grosses artères et des ventricules correspondants (● figure 9-4a). Elles sont faites de trois valvules en forme de demi-cupule, appelées valvules semi-lunaires (● figure 9-4b). Ces valves s'ouvrent quand la pression dans les ventricules gauche et droit est plus haute pendant la contraction et l'éjection ventriculaires que dans l'aorte et l'artère pulmonaire, respectivement. Elles se ferment pendant la relaxation des ventricules dans lesquels la pression tombe en dessous de celle de l'aorte ou de l'artère pulmonaire, respectivement. La fermeture des valves empêche le reflux dans les ventricules du sang qui vient d'être pompé dans les grosses artères.

C'est la forme et la disposition des valvules semi-lunaires qui les empêche de basculer vers le ventricule pendant leur fermeture. Quand la pression dans l'aorte ou l'artère pulmonaire devient brusquement plus haute que celle du ventricule correspond quand celui-ci se relâche, un reflux de sang remplit et fait se gonfler les valvules semi-lunaires dont les bords libres s'accrochent étroitement (● figure 9-4d).

## IL N'Y A PAS DE VALVE ENTRE LES VEINES ET LES OREILLETES

Il n'y a pas de valve entre les veines et les oreillettes. Cependant il n'y a pas, normalement, de reflux important du sang des oreillettes vers les veines et ceci pour deux raisons : 1) la pression dans les oreillettes ne monte guère au-dessus de la pression dans les veines, même pendant la contraction des oreillettes, et 2) l'orifice des veines caves dans l'oreillette droite est partiellement occlus pendant la contraction de l'oreillette.



Nous allons maintenant nous intéresser au générateur de la force responsable du pompage du sang, le muscle cardiaque.

## ■ Les parois cardiaques sont faites de faisceaux de cellules musculaires disposés surtout en spirales

Les parois cardiaques comportent trois couches distinctes :

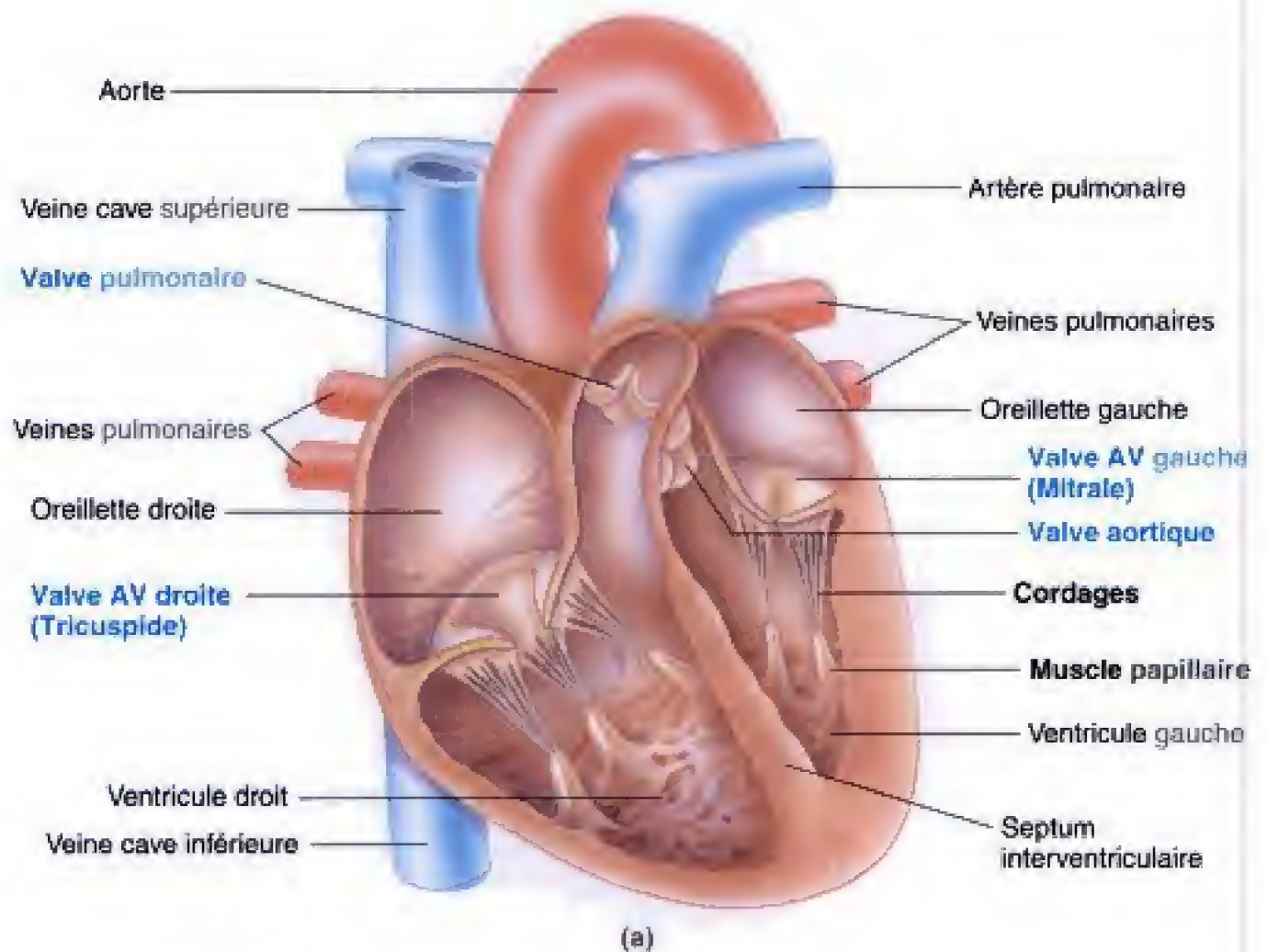
- L'endocarde (de grec, *endon*, en dedans, et *kardia*, cœur), une fine couche d'endothélium, un tissu de type épithélial qui tapisse la totalité de l'appareil circulatoire.
- Le myocarde (du latin *musculus*, muscle), la couche moyenne faite de cellules musculaires qui est la plus volumineuse des trois.

- L'épicarde (du grec *epi*, sur) qui est un fin feuillet recouvrant le cœur.

Le myocarde est fait de cellules musculaires formant des faisceaux disposés en spirale autour des cavités cardiaques. C'est grâce à cette orientation oblique des faisceaux que la pression augmente dans les ventricules quand le muscle se contracte et se raccourcit et que le sang est poussé vers la grosse artère correspondante à la base du cœur.

## ■ Les cellules du myocarde sont reliées par des disques intercalaires et forment des syncytiums fonctionnels

Les cellules du myocarde sont ramifiées et leurs extrémités sont reliées entre elles par des structures spécialisées, les disques



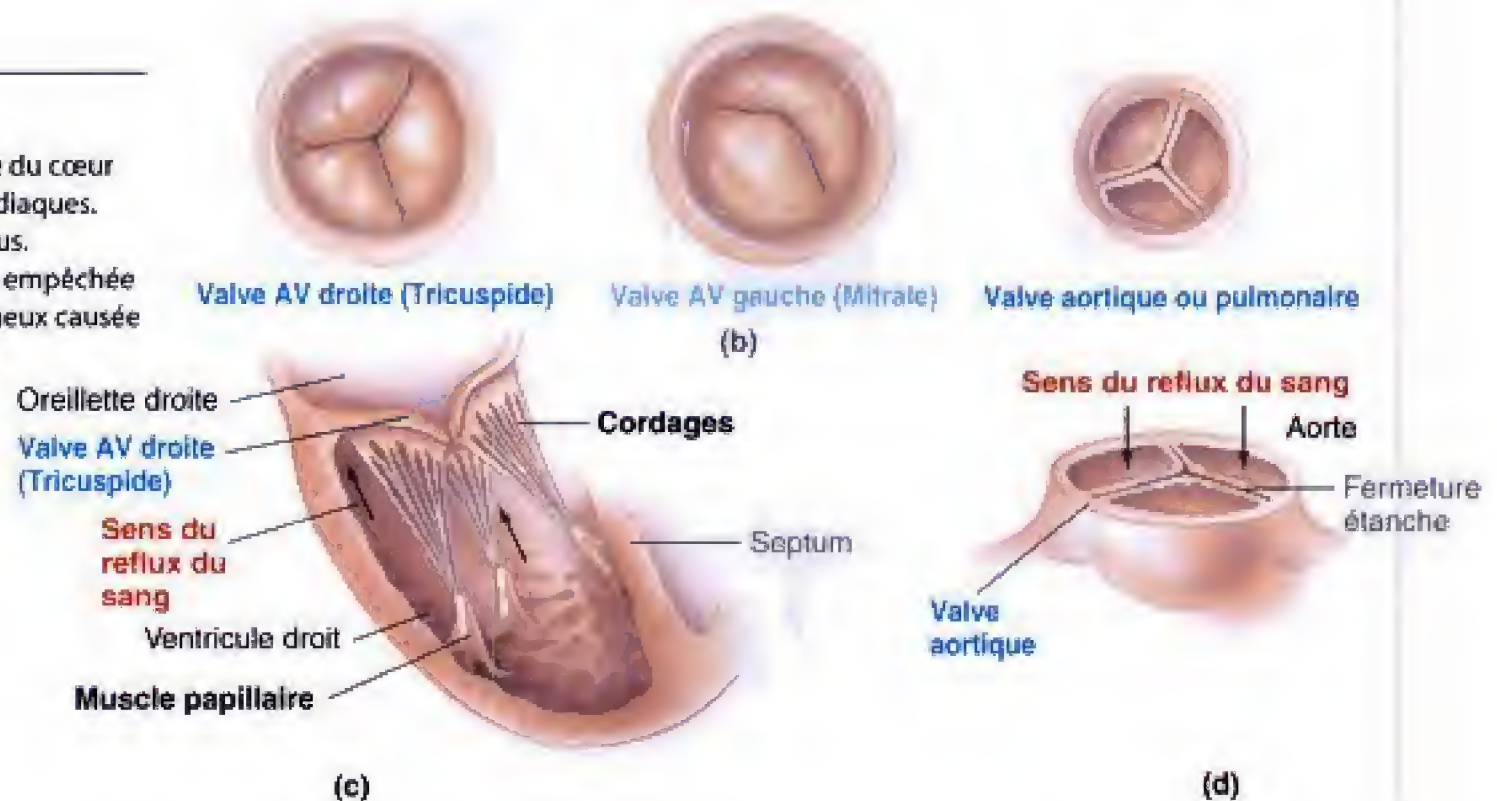
### ● FIGURE 9-4

**Valves cardiaques** a) Coupe longitudinale du cœur montrant la position des quatre valves cardiaques.

b) Valves cardiaques fermées vues de dessus.

c) L'éversion des valvules des valves AV est empêchée par la mise en tension des cordages tendineux causée par la contraction des muscles papillaires.

d) L'éversion des valves semi-lunaires aortiques et pulmonaires est empêchée parce que, une fois fermées, leurs valvules forment des cupules aux bords étroitement accolés.





**intercalaires.** Dans ceux-ci, il y a deux types de jonctions, les desmosomes et les jonctions communicantes (● figure 9-5). Les *desmosomes* sont des jonctions adhésives qui fixent comme des rivets les cellules les unes aux autres et sont abondantes dans les tissus soumis à de fortes contraintes mécaniques comme c'est le cas du cœur (cf. p. 48). En plusieurs endroits du disque intercalaire, les membranes des cellules adjacentes se rapprochent pour former des *jonctions communicantes* qui sont des endroits de faible résistance par où le potentiel d'action passe de cellule à cellule (cf. p. 49). Certaines cellules du muscle cardiaque produisent des potentiels d'action en l'absence de stimulation nerveuse. Le potentiel d'action né spontanément dans une cellule gagne toutes les cellules qui sont réunies par des jonctions communicantes et qui se contractent toutes ensemble comme un syncytium fonctionnel (cf. p. 231). Les oreillettes et les ventricules

sont des syncytiums distincts qui se contractent séparément. C'est la contraction synchrone des cellules formant les parois des cavités qui produit l'augmentation de la pression nécessaire à l'expulsion du sang.

Il n'y a pas de liaison par des jonctions communicantes entre le syncytium des oreillettes et celui des ventricules qui sont séparés par le tissu fibreux non conducteur qui constitue le squelette fibreux du cœur et forme des anneaux qui entourent et sont le support des valves. Mais il existe un système de conduction spécialisé qui transmet l'excitation des oreillettes aux ventricules grâce à quoi leur contraction est bien synchronisée.

Grâce à la nature syncytiale du myocarde et au système spécialisé de conduction, l'activité électrique née spontanément en un endroit se propage à tout le cœur. De ce fait, le cœur se contracte en masse ou ne se contracte pas ; la gradation de la contraction ne relève donc pas de la contraction d'un plus ou moins grand nombre de cellules contractiles à la différence du muscle squelettique dans lequel il y a recrutement d'unités motrices. La contraction partielle du muscle cardiaque est impossible. La seule possibilité de gradation de la contraction cardiaque est la variation de l'activité contractile de toutes les cellules musculaires.

Nous allons maintenant expliquer la naissance du potentiel d'action et sa propagation à l'ensemble du muscle cardiaque puis la façon dont l'activité électrique entraîne la contraction ordonnée du cœur.

## ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DU CŒUR

La contraction du myocarde, cause de l'éjection du sang, est déclenchée par le potentiel d'action qui gagne la membrane de toutes les cellules du muscle cardiaque. Les battements rythmiques du cœur sont dus aux potentiels d'action auxquels il donne spontanément naissance, une propriété appelée **automatisme cardiaque**. Il y a deux variétés de cellules musculaires cardiaques :

1. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent d'entre elles sont des **cellules contractiles** qui font le travail mécanique de la pompe cardiaque. Normalement ces cellules ne donnent pas naissance spontanément à leur propre potentiel d'action.
2. Par contre, les cellules restantes, les **cellules auto-rythmiques**, sont en petit nombre mais extrêmement importantes. Leur rôle n'est pas de se contracter mais il est de générer et de conduire le potentiel d'action responsable de l'excitation des cellules contractiles.

### ■ Les cellules auto-rythmiques ont une activité de « pacemaker »

Le potentiel de membrane des cellules du système de conduction n'est pas stable au repos à la différence de celui des cellules nerveuses et du muscle squelettique. Au contraire ces cellules ont un potentiel de *pacemaker*, c'est-à-dire que la membrane se dépolarise lentement entre les potentiels d'action jusqu'à ce que le seuil soit atteint et qu'elle donne naissance au potentiel d'action (● figure 9-6 et p. 232). Les cycles répétés de dépolarisation et de potentiel d'action propagé à l'ensemble du cœur sont responsables des battements cardiaques sans qu'il y ait de stimulus nerveux.

### ● FIGURE 9-5

**Disposition des cellules musculaires du cœur** Les cellules musculaires cardiaques adjacentes sont réunies bout à bout par les disques intercalaires qui comportent deux types de jonctions intercellulaires spécialisées : les desmosomes qui jouent le rôle de rivets attachant les cellules entre elles, et les jonctions communicantes qui permettent la propagation du potentiel d'action de cellule à cellule.

#### Disques intercalaires



Membrane cellulaire de cellules musculaires cardiaques adjacentes

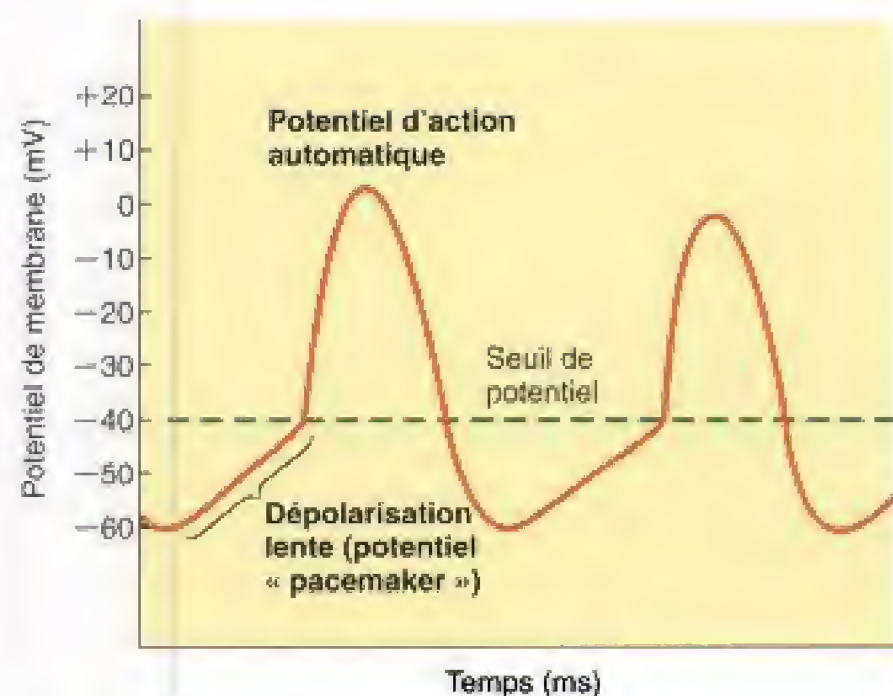
Desmosome

Jonction communicante

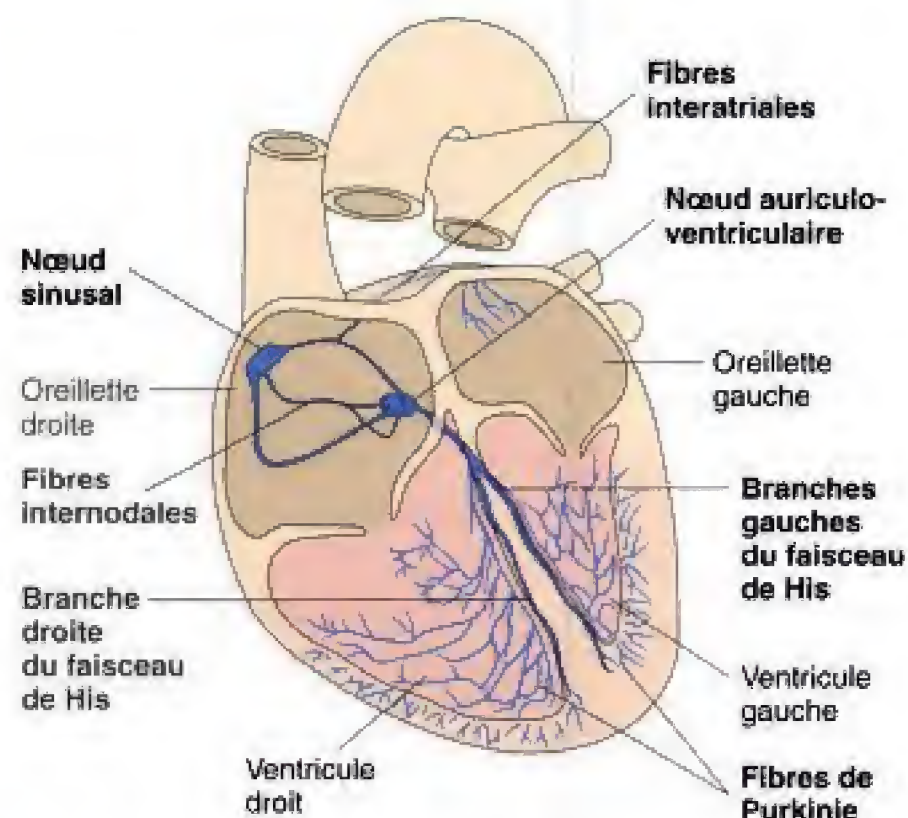
Sens de propagation du potentiel d'action

Disque intercalaire





● **FIGURE 9-6**  
Activité pacemaker d'une cellule automatique



● **FIGURE 9-7**  
Système de conduction spécialisé du cœur

### ■ Le nœud sinusal est le pacemaker normal du cœur

Les cellules cardiaques capables d'activité pacemaker sont situées en plusieurs endroits (● figure 9-7) :

1. Le **nœud sinusal** (nœud SA), un petit groupe de cellules situées dans la paroi de l'oreillette droite près de l'embouchure de la veine cave supérieure.
2. Le **nœud auriculo-ventriculaire** (nœud AV), un petit groupe de cellules situées au plancher de l'oreillette droite à la partie inférieure du septum interauriculaire, juste au-dessus de la valve tricuspide.
3. Le **faisceau de His**, un faisceau de cellules spécialisées naissant du nœud auriculo-ventriculaire, passant dans la partie haute du septum interventriculaire où il se divise en branche droite et en plusieurs branches gauches qui descendent le long du septum interventriculaire du côté correspondant jusqu'à la pointe du cœur qu'elles dépassent pour remonter vers les oreillettes dans la paroi externe des ventricules.
4. Les **fibres de Purkinje**, qui naissent des branches du faisceau de His comme les rameaux d'une branche d'arbre et se distribuent à l'ensemble du myocarde des ventricules.

#### ACTIVITÉ DE PACEMAKER NORMALE

La fréquence à laquelle ces différentes cellules sont capables de générer des potentiels d'action dépend de leur vitesse de dépolarisation (▲ tableau 9-1). Celles qui ont la fréquence de potentiels d'action la plus rapide sont les cellules du nœud sinusal. Une fois le potentiel d'action né en un endroit quelconque, il se propage à tout le cœur par les jonctions communicantes et par le système de conduction spécialisé. De ce fait, le nœud sinusal dont la fréquence des potentiels d'action est de 70 à 80 par minute au repos, entraîne le reste du cœur à cette même fréquence ; c'est le pacemaker normal du cœur. En d'autres termes, tout le cœur

est excité de sorte que toutes les cellules du muscle cardiaque se contractent et que le cœur bat à la fréquence imposée par le nœud sinusal. Les autres cellules automatiques ne peuvent pas fonctionner à leur fréquence propre car elles sont activées par les potentiels d'action originaires du nœud sinusal avant que leur propre dépolarisation spontanée n'ait atteint leur propre seuil.

L'analogie suivante aide à comprendre comment le nœud sinusal entraîne l'ensemble du cœur. Soit un train comportant 100 wagons dont trois locomotives capables chacune de tirer les

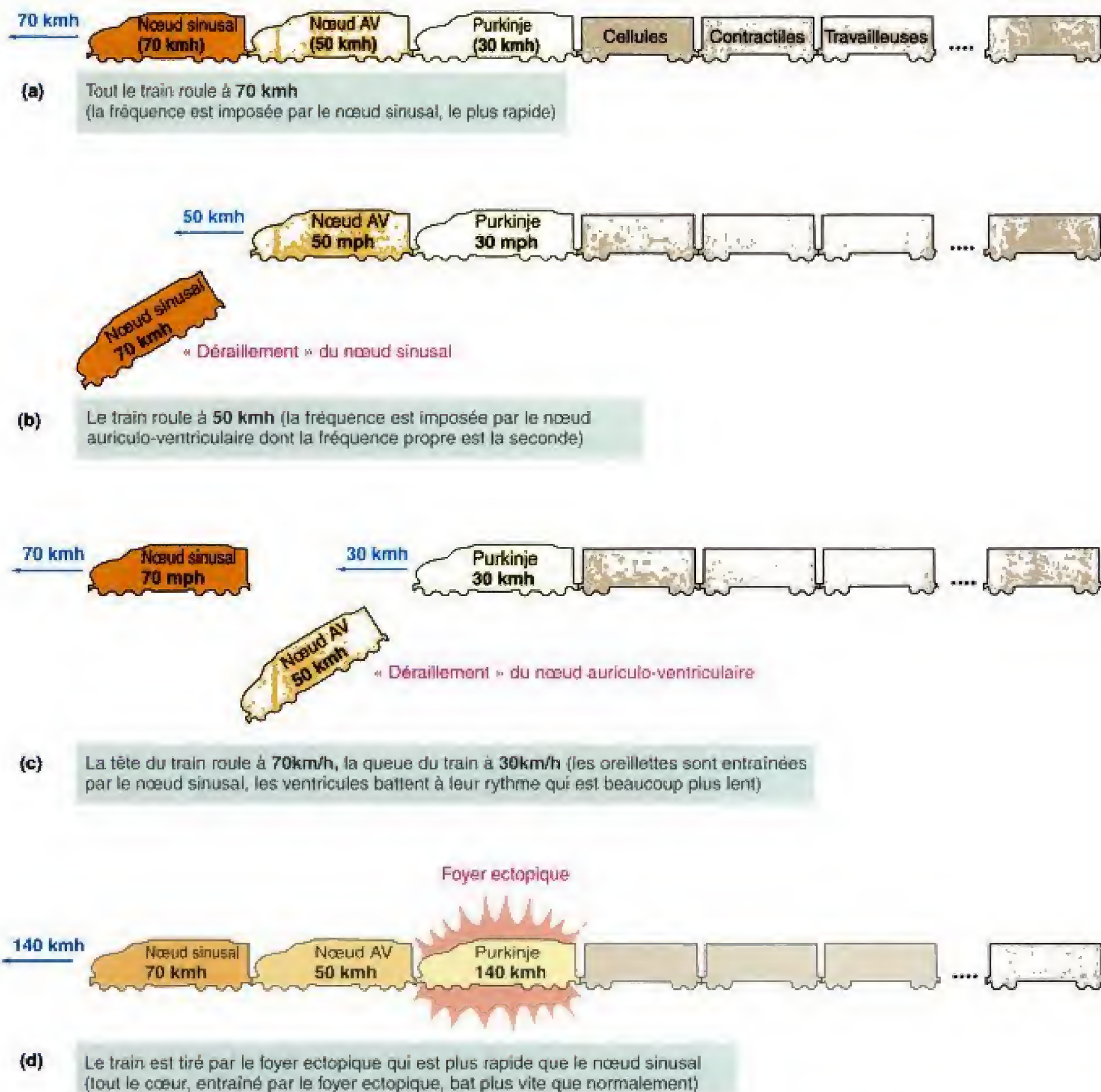
▲ **TABLEAU 9-1**

Fréquence propre des potentiels d'action à différents niveaux du tissu de conduction du cœur

| NIVEAU                                | POTENTIELS D'ACTION PAR MINUTE* |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Nœud sinusal (pacemaker normal)       | 70-80                           |
| Nœud auriculo-ventriculaire           | 40-60                           |
| Faisceau de His et fibres de Purkinje | 20-40                           |

\*En présence de tonus parasympathique (cf. p. 187 et p. 261.)





# ● FIGURE 9-8

**Analogie de l'activité pacemaker** a) Activité pacemaker normale du nœud sinusal. b) Prise en charge de l'activité pacemaker par le nœud auriculo-ventriculaire quand le nœud sinusal ne fonctionne pas. c) Prise en charge du rythme ventriculaire par le tissu automatique lent des ventricules en cas de bloc auriculo-ventriculaire alors que le nœud sinusal fonctionne. d) Prise en charge de l'activité pacemaker par un foyer ectopique.

97 autres wagons (● figure 9-8a). La première (nœud sinusal) peut aller à 70 km/h, une autre (nœud AV) peut aller à 50 km/h et la troisième ne peut pas dépasser 30 km/h. Quand toutes les locomotives sont reliées aux wagons, la locomotive la plus rapide tire l'ensemble à 70 km/h, entraînant les deux locomotives plus lentes qu'elle qui ne peuvent pas imposer leur vitesse propre.

## ACTIVITÉ DE PACEMAKER ANORMALE



Si, pour une raison quelconque, la locomotive la plus rapide (nœud sinusal) tombe en panne, la seconde (nœud AV) prend le relais et tire le train à 50 km/h ; en d'autres termes si le nœud sinusal cesse de fonctionner, le nœud AV prend en charge l'activité pacemaker (● figure 9-8b) ;



c'est-à-dire que le nœud auriculo-ventriculaire peut assumer le rôle de pacemaker quand le nœud sinusal est défaillant. Les cellules nodales auto-rythmiques autres que celles du nœud sinusal sont des pacemakers latents capables de prendre la commande mais à fréquence plus lente que celle du pacemaker normal défaillant.

Si la conduction de l'activation est bloquée entre les oreillettes et les ventricules, les oreillettes continuent à se contracter à la fréquence du nœud sinusal (70 à 80 par minute) et les ventricules, qui ne sont plus entraînés par celui-ci, battent à leur rythme propre beaucoup plus lent (30 par minute) généré par des cellules de Purkinje des ventricules. Cette situation est analogue à une panne de la seconde locomotive qui est détachée de la première, qui continue à rouler à 70 km/h, et de la troisième qui tire les wagons à 30 km/h (● figure 9-8c). Ce phénomène, qui est nommé **bloc auriculo-ventriculaire complet**, a lieu quand le tissu de conduction reliant les oreillettes aux ventricules (Faisceau de His ou ses deux branches) est lésé. À cette fréquence ventriculaire lente de 30 par minute seule une vie sédentaire est possible mais il y a le risque de pertes brutales de connaissance.

(L'emploi de « pacemakers » électroniques implantés stimulant le syncytium ventriculaire grâce à une sonde appropriée introduite par voie veineuse dans le ventricule droit est le traitement courant du bloc auriculo-ventriculaire. Selon le type de pacemaker employé la fréquence imposée aux ventricules est fixe mais suffisamment rapide pour assurer une vie quasi normale on asservie à la fréquence de contraction des oreillettes ce qui rétablit un contrôle pratiquement normal du rythme cardiaque, NdT).

Occasionnellement, un foyer, par exemple des cellules de Purkinje, devient anormalement excitable et se dépolarise plus vite que le nœud sinusal (la locomotive la plus lente s'emballe ; ● figure 9-8d). Cette zone anormalement excitable est un foyer ectopique (du grec *ektopos*, hors de sa place) qui génère un potentiel d'action prématuré qui se propage à tout le cœur avant que le nœud SA en ait généré un. L'excitation anormale occasionnelle provenant d'un foyer ventriculaire ectopique porte le nom d'extrasystole ventriculaire. Si l'activité du foyer ectopique est durable, il prend en charge l'activité pacemaker à la place du nœud sinusal. La fréquence cardiaque augmente brusquement et reste rapide (tachycardie) tant que le foyer ectopique reste en action. Une telle excitabilité anormale peut être associée à une maladie organique du cœur mais est souvent due à l'anxiété ou à la prise excessive de café par exemple. (Toutes les tachycardies pathologiques ne sont pas dues à la présence d'un foyer ectopique. Un autre mécanisme est celui de la réentrée dans lequel l'activation suit le chemin normal, revient en arrière par un trajet anormal et excite la voie de conduction normale dans laquelle elle « rentre » prématurément avant qu'elle ne soit atteinte par l'excitation venant du nœud sinusal, NdT).

## ■ La propagation harmonieuse de l'excitation cardiaque assure un pompage efficace

Une fois né dans le nœud sinusal, le potentiel d'action gagne l'ensemble du myocarde. Deux conditions doivent être remplies pour que le cœur fonctionne efficacement.

1. *L'activation et la contraction des oreillettes doivent être terminées avant le début de la contraction des ventricules.* La contraction des oreillettes achève le remplissage des ventricules. Entre les

contractions du cœur, les valves AV sont ouvertes de sorte que le sang veineux qui entre dans les oreillettes s'écoule directement vers les ventricules ; environ 80 % du remplissage des ventricules a lieu pendant ce temps, avant la contraction des oreillettes. Quand celles-ci se contractent, elles poussent un volume supplémentaire de sang dans les ventricules et en achèvent le remplissage. C'est alors que les ventricules se contractent et pompent le sang dans les grosses artères.

Si les oreillettes et les ventricules se contractaient simultanément, les valves AV se fermeraient aussitôt que la pression dans les ventricules dépasserait celle des oreillettes ; la pression générée par les ventricules à paroi musculaire épaisse est en effet plus forte que celle générée par les oreillettes. La contraction des oreillettes serait donc improductive, les valves AV étant fermées. Pour que le remplissage des ventricules soit optimal — pour que la contraction des oreillettes assure les derniers 20 % du remplissage — il faut que les oreillettes soient excitées et se contractent un peu avant les ventricules.

2. *L'excitation des cellules musculaires doit être coordonnée de sorte que chaque cavité cardiaque se contracte en masse afin d'assurer un pompage efficace.* Si les cellules musculaires se contractaient de façon désordonnée plutôt que simultanément, ce serait inefficace pour pomper le sang. La contraction uniforme des ventricules est indispensable pour l'éjection du sang. Supposez que vous ayez un ballonnet rempli d'eau ; appuyer ici ou là ne chassera pas celle-ci alors que la compression manuelle le ferait. De façon analogue l'excitation et la contraction désordonnée des fibres musculaires des ventricules est inefficace.

Un tel mode de contraction anarchique est appelée **fibrillation**. La fibrillation des ventricules est beaucoup plus grave que celle des oreillettes ; elle est rapidement mortelle par suite de l'arrêt du pompage cardiaque. La situation peut être rétablie par la **défibrillation** qui consiste à appliquer sur le thorax un fort courant électrique. Quand ce courant atteint le cœur il stimule (dépolarise) simultanément toutes les régions du cœur. Habituellement, la première région qui récupère est le nœud sinusal qui reprend son activité de pacemaker et relance l'excitation et la contraction synchronisée du cœur. (Le massage cardiaque externe (cf. p. 242) peut permettre de gagner le temps nécessaire à la mise en œuvre de la défibrillation électrique, NdT).

3. *Les deux oreillettes doivent se contracter ensemble de même que les deux ventricules.* Cette synchronisation est nécessaire pour le pompage efficace du sang dans les circulations pulmonaire et systémique.

La propagation normale de l'excitation du cœur est bien réglée de sorte que ces conditions sont remplies et que le cœur fonctionne efficacement (● figure 9-9).

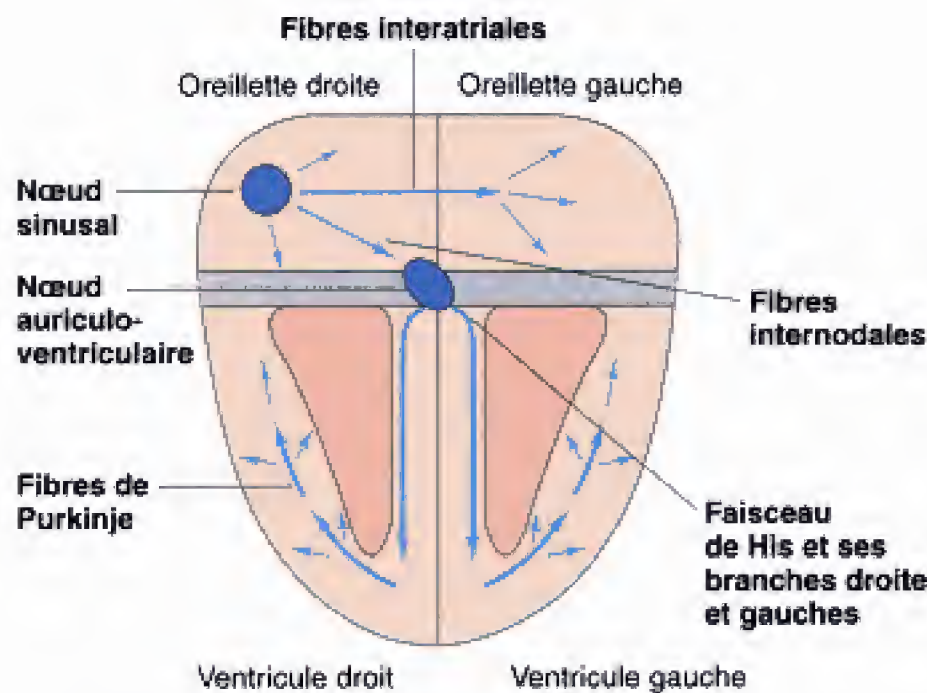
## EXCITATION DES OREILLETES

Le potentiel d'action né dans le nœud sinusal gagne l'ensemble des oreillettes essentiellement par les jonctions communicantes. En outre, certaines voies mal différenciées accélèrent la conduction dans les oreillettes (● figures 9-7 et 9-9) :

- Les fibres **interatriales** vont du nœud sinusal situé dans l'oreillette droite à l'oreillette gauche. Elles transmettent rapidement l'excitation du nœud sinusal à son extrémité dans l'oreillette gauche où elle progresse par les jonctions communicantes si bien que les deux oreillettes sont excitées ensemble. Cette voie synchronise donc la contraction des deux oreillettes.







● FIGURE 9-9

Le potentiel d'action commençant au nœud sinusal s'étend d'abord à tout le tissu des oreillettes. Sa propagation est facilitée par deux voies de conduction spécialisées, les fibres interatriale et internodale. Le nœud AV est le seul point de passage possible du potentiel d'action des oreillettes aux ventricules. À partir du nœud AV, le potentiel d'action s'étend rapidement à l'ensemble des ventricules, accéléré par l'effet facilitateur du faisceau de His et des fibres de Purkinje.

- Les fibres internodales vont du nœud sinusal au nœud AV qui est, avec le faisceau de His, le seul point de contact électrique entre les oreillettes et les ventricules ; en d'autres mots comme les ventricules et les oreillettes sont séparés partout ailleurs par du tissu conjonctif non conducteur le nœud AV est le seul point de passage possible du potentiel d'action des oreillettes aux ventricules. La voie internodale contribue à conduire l'excitation née du nœud sinusal au nœud AV de sorte que la contraction des ventricules suive celle des oreillettes.

#### CONDUCTION DES OREILLETES AUX VENTRICULES

Le passage du potentiel d'action dans le nœud AV est relativement lent. Ceci est avantageux car cela donne au ventricule le temps d'achever son remplissage. Le retard, *délai nodal*, est de l'ordre de 100 ms, ce qui donne aux oreillettes le temps de se dépolariser complètement et de se contracter poussant ainsi une partie du sang qu'elles contiennent dans les ventricules avant la dépolarisation et la contraction de ceux-ci.

#### EXCITATION DES VENTRICULES

À la suite du délai nodal, l'excitation chemine rapidement dans le faisceau de His, ses branches et les cellules de Purkinje pour atteindre tout le myocarde ventriculaire. Ce réseau a pour spé-

cialité la conduction rapide du potentiel d'action de sorte que l'excitation des ventricules se propage de façon harmonieuse et qu'ils se contractent en masse.

Le réseau transmet le potentiel d'action à un grand nombre de cellules mais pas à la totalité d'entre elles. À partir des cellules atteintes directement, l'excitation gagne le reste des cellules par des jonctions communicantes.

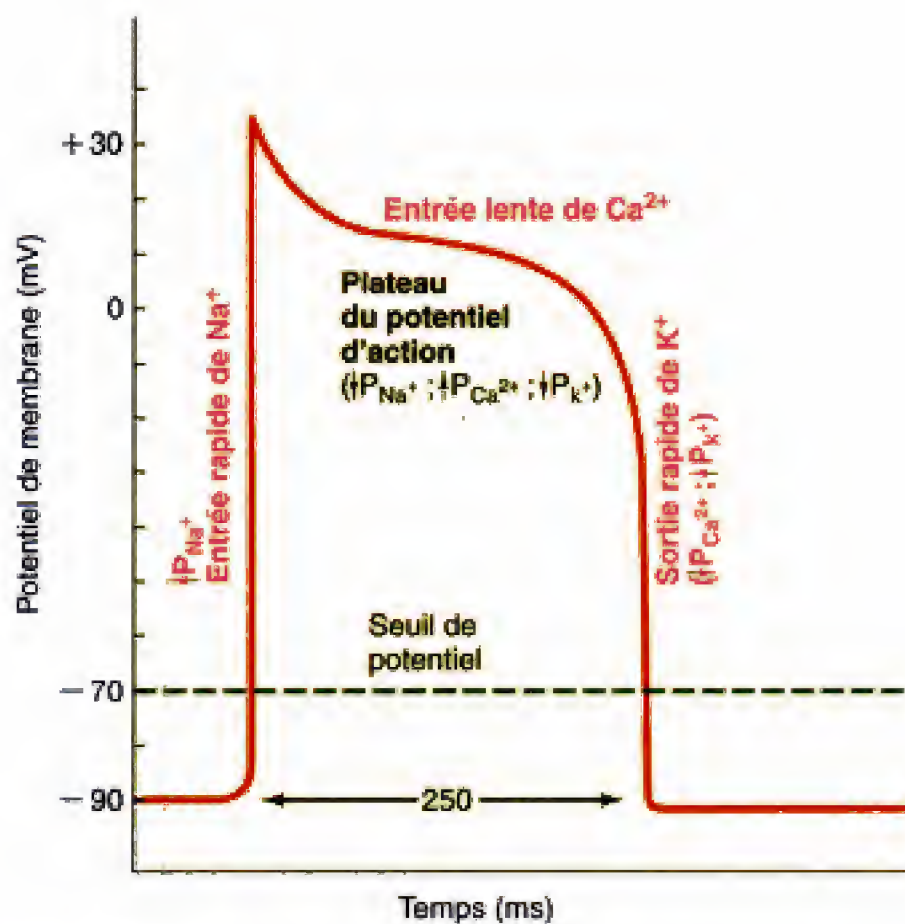
Le réseau de conduction intraventriculaire est beaucoup plus différencié et important que les voies intraauriculaires. La masse ventriculaire étant beaucoup plus importante que celle des oreillettes, la présence du système de conduction rapide est cruciale pour que l'excitation atteigne rapidement l'ensemble des ventricules. Les fibres de Purkinje transmettent l'excitation six fois plus vite que le syncytium ventriculaire. Si l'activation des ventricules reposait uniquement sur la transmission de cellule à cellule à travers les jonctions communicantes, la région des ventricules proche du nœud AV se contracterait avant que la pointe ne soit activée ce qui serait contraire à un pompage efficace. La conduction rapide du potentiel d'action le long du faisceau de His et sa diffusion rapide par le réseau de Purkinje à toutes les cellules musculaires des deux ventricules sont le garant d'une contraction coordonnée capable de propulser le sang simultanément dans l'aorte et dans l'artère pulmonaire.

### ■ Le potentiel d'action des cellules contractiles du cœur a un plateau caractéristique

La forme et les mécanismes ioniques du potentiel d'action des cellules contractiles sont très différents de ceux des cellules pacemaker du nœud sinusal (comparer les ● figures 9-6 et 9-10). À la différence des cellules pacemaker, le potentiel d'action des cellules contractiles est stable au repos à environ -90 mV tant qu'elles ne sont pas excitées par l'activité électrique propagée depuis les cellules pacemaker. Une fois que la membrane d'une cellule contractile est excitée, son potentiel de membrane s'inverse rapidement atteignant la valeur de +30 mV par suite de l'activation de canaux  $\text{Na}^+$  et à l'entrée rapide de  $\text{Na}^+$  dans la cellule comme dans le cas des autres cellules excitables produisant un potentiel d'action (cf. p. 77). Ce qui est propre aux cellules contractiles du cœur est que le potentiel reste accroché à cette valeur positive pendant quelques centaines de millisecondes. C'est le *plateau* du potentiel d'action qui contraste avec la brièveté (quelques ms) du potentiel d'action des nerfs et des cellules du muscle squelettique. Tandis que la phase montante du potentiel d'action est due à l'activation de canaux  $\text{Na}^+$  rapides, son plateau est lié à l'activation de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  calciques lents dépendant du potentiel situés dans la membrane cellulaire des cellules contractiles. L'ouverture de ces canaux est causée par la montée rapide du potentiel d'action. Le  $\text{Ca}^{2+}$  entre lentement par diffusion par ces canaux car sa concentration est plus forte dans le LEC que dans la cellule. C'est l'entrée des charges positives de  $\text{Ca}^{2+}$  qui est le principal responsable de la persistance du potentiel de membrane positif pendant toute la durée du plateau. La phase descendante rapide du potentiel d'action est due à l'inactivation des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  et à l'activation différée de canaux  $\text{K}^+$  dépendant du potentiel. Comme dans les autres cellules excitables le retour au potentiel de repos est dû à la sortie rapide de  $\text{K}^+$  hors de la cellule.

Voyons maintenant comment le potentiel d'action déclenche la contraction.





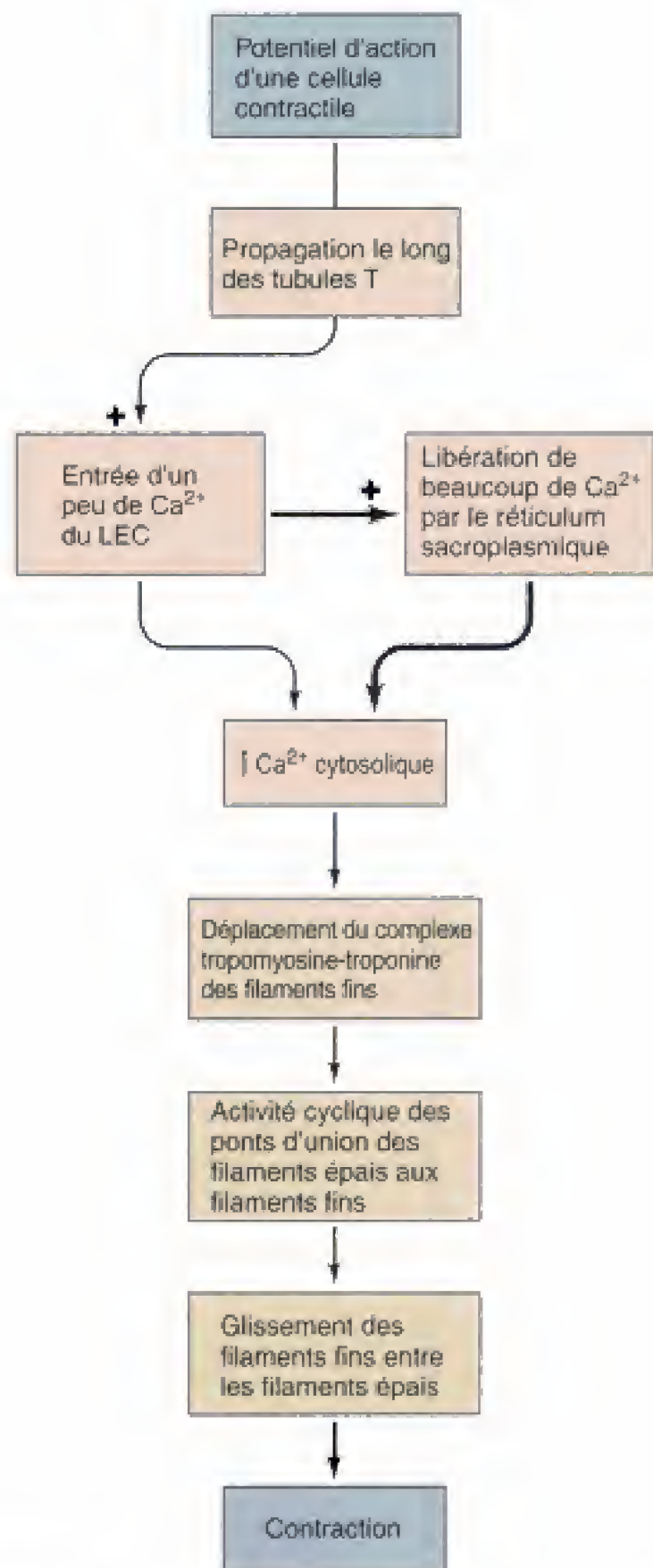
● FIGURE 9-10

Potentiel d'action d'une cellule musculaire contractile des ventricules  
Le potentiel d'action des cellules contractiles est très différent de celui d'une cellule « pacemaker » (comparer à la ● figure 9-6)

### L'entrée de $\text{Ca}^{2+}$ venant du LEC cause la libération supplémentaire de $\text{Ca}^{2+}$ par le réticulum sarcoplasmique

Dans les cellules contractiles du cœur, les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  lents sont situés surtout dans les tubules T et, comme nous venons de le voir, ces canaux s'ouvrent pendant le potentiel d'action local. Mais, à la différence des cellules du muscle squelettique, il y a en outre diffusion à travers la membrane des tubules T de  $\text{Ca}^{2+}$  du LEC vers le cytosol pendant le potentiel d'action dans le cas de cellules cardiaques. L'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne l'ouverture de la quasi totalité des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  des citernes adjacentes du réticulum sarcoplasmique. C'est ainsi que l'entrée d'une petite quantité de  $\text{Ca}^{2+}$  cause la libération de beaucoup plus de  $\text{Ca}^{2+}$  à partir des stocks intracellulaires (● figure 9-11). C'est l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique qui met en route la machinerie contractile. Le supplément de  $\text{Ca}^{2+}$  fourni par le réticulum sarcoplasmique est responsable de la longue durée de la contraction qui est environ trois fois plus longue que celle du muscle squelettique (300 ms au lieu de 100). Ceci laisse le temps nécessaire à l'éjection du sang.

Comme dans le muscle squelettique, le  $\text{Ca}^{2+}$  du cytosol se lie à la troponine ce qui déplace le complexe tropomyosine-troponine et permet la mise en route de l'activité cyclique des ponts d'union et la contraction (cf. ● figure 9-11 et p. 210). Mais à la différence du muscle squelettique dans lequel suffisamment de  $\text{Ca}^{2+}$  est libéré pour activer tous les ponts d'union, dans les cellules cardiaques l'activité des ponts d'union varie avec la quantité de  $\text{Ca}^{2+}$  libéré dans le cytosol qui, comme nous le verrons, peut être modifiée par différents acteurs régulateurs.



● FIGURE 9-11

Couplage excitation-contraction des cellules contractiles du cœur

L'enlèvement du  $\text{Ca}^{2+}$  du cytosol par des mécanismes actifs de la membrane cellulaire et du réticulum sarcoplasmique rétablit le pouvoir bloquant du complexe troponine-tropomyosine ; la contraction cesse et le muscle du cœur se relâche. (Le potentiel d'action caractéristique décrit est celui des cellules contractiles des ventricules. Le potentiel d'action des cellules contractiles des oreillettes en diffère par une moindre positivité, l'absence d'un plateau bien individualisé et une durée plus courte, NdT).



Quelques médicaments modifient le fonctionnement du cœur en agissant sur le transfert de  $\text{Ca}^{2+}$  à travers la membrane cellulaire. Par exemple, certains bloqueurs calciques comme le *vérapamil* s'opposent à l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  pendant le potentiel d'action et réduisent de



ce fait la force de contraction du cœur. D'autres médicaments, comme la *digitaline* favorisent l'accumulation de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol et renforcent de ce fait la contraction du cœur.

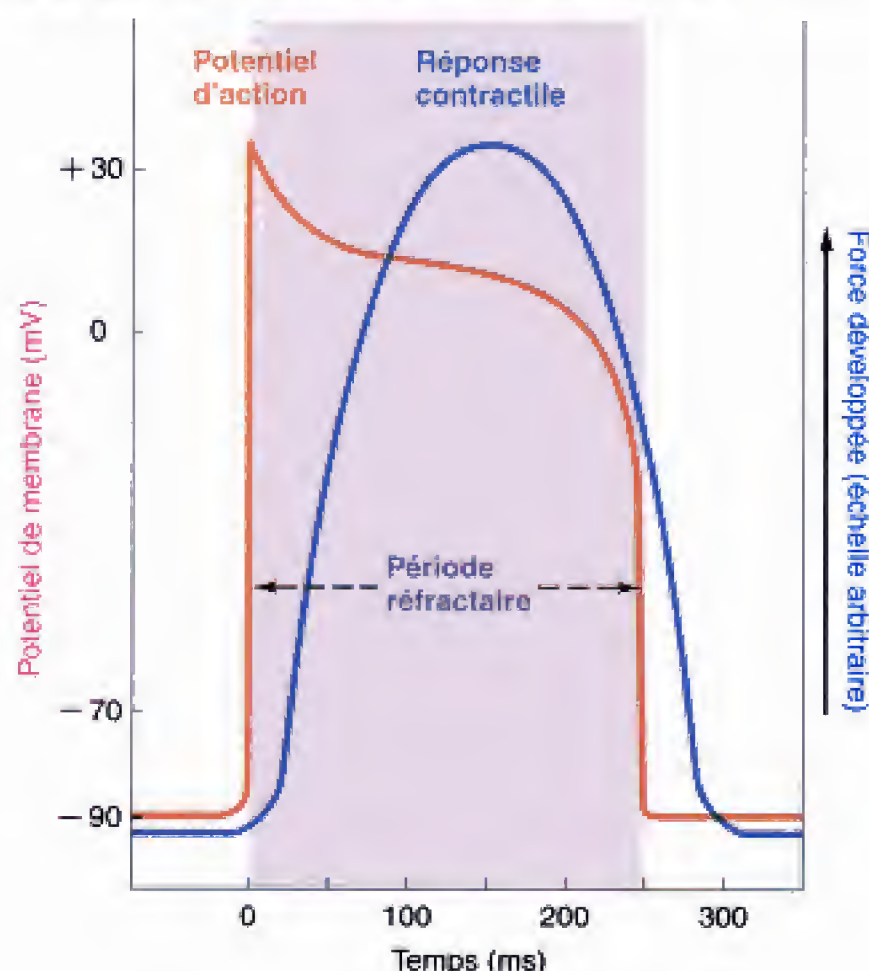
## ■ La longue période réfractaire rend impossible le téтанos du cœur

Comme les autres tissus excitables, le muscle cardiaque a une période réfractaire. Pendant celle-ci un nouveau potentiel d'action est impossible tant que la membrane excitable n'a pas récupéré. Dans le muscle squelettique, la brièveté de la période réfractaire par rapport à la durée de la contraction permet une nouvelle excitation de la fibre avant la fin de la première contraction ce qui rend possible la sommation des secousses musculaires et la contraction continue maximale du téтанos quand la fréquence de stimulation est assez rapide (● figure 8-14, p. 215).

Par contre, la période réfractaire du myocarde dure environ 250 ms en raison de la longue durée du potentiel d'action. Ceci est presque aussi long que la contraction des cellules du myocarde qui dure environ 300 ms (● figure 9-12). Pour cette raison, le muscle cardiaque ne peut pas être stimulé à nouveau avant que la contraction ne soit achevée ce qui empêche la sommation et le téтанos. Ceci est une propriété bénéfique car le pompage du sang nécessite l'alternance de contraction (vidange) et de relâchement (remplissage) des ventricules. Une contraction téтанique serait mortelle car elle supprimerait le fonctionnement de la pompe cardiaque.

### ● FIGURE 9-12

Relation entre le potentiel d'action et la période réfractaire d'une part et la durée de la contraction du muscle cardiaque d'autre part



## ■ L'électrocardiogramme (ECG) est l'enregistrement de l'activité électrique de l'ensemble du cœur

Les courants électriques auxquels donnent lieu la dépolarisation et la repolarisation du muscle cardiaque (cf. p. 72) sont conduits par les liquides de l'organisme et circulent dans les tissus qui entourent le cœur. Une partie de ces courants atteint la surface du corps où on peut les détecter avec des électrodes enregistreuses. L'enregistrement obtenu est l'électrocardiogramme ou ECG (l'abréviation EKG qui est souvent utilisée dans les ouvrages anglo-saxons vient du grec *kardia*, cœur).

Il faut avoir à l'esprit trois considérations importantes au sujet de la signification de l'ECG :

1. L'ECG est l'enregistrement des courants créés dans les liquides conducteurs de l'organisme par l'activité électrique du cœur et atteignant la surface de l'organisme. Ce n'est pas l'enregistrement direct de l'activité électrique du cœur.
2. L'ECG est un enregistrement complexe qui permet de suivre la progression de l'activité électrique globale pendant la dépolarisation et la repolarisation du cœur ; ce n'est pas l'enregistrement de l'activité électrique des cellules individuelles. À chaque instant, le tracé enregistré est la résultante de l'activité électrique de toutes les cellules cardiaques dont certaines peuvent être le siège d'un potentiel d'action pendant que d'autres sont au repos. Par exemple, les cellules des oreillettes entraînées par le nœud sinusal font leur potentiel d'action alors que les cellules des ventricules sont encore au repos. Un peu plus tard, ce sont les cellules des oreillettes qui sont en train de se repolariser pendant que celles des ventricules sont en plein potentiel d'action. L'activité électrique globale du cœur varie dans le temps et suit la progression de l'excitation du myocarde au cours du temps.
3. L'enregistrement représente la différence du potentiel (voltage) détectée par deux électrodes entre deux points de la surface du corps et non pas le potentiel lui-même. Ainsi on n'enregistre rien quand le muscle est totalement dépolarisé ou repolarisé, les deux électrodes étant alors au même potentiel de sorte qu'il n'y a pas de différence de potentiel entre elles.

L'aspect du tracé recueilli à la surface du corps dépend de la position des électrodes enregistreuses. On peut, en première approximation, considérer celles-ci comme un « viseur » permettant « de voir » l'activité électrique sous un certain angle et de la convertir en un courant électrique enregistrable, l'ECG. La déflexion du tracé est dirigée vers le haut ou le bas selon que le courant électrique cardiaque se déplace vers l'électrode ou s'en éloigne. Deux électrodes placées sur le bras droit ou le pied gauche n'enregistrent pas le même tracé et ce qu'elles enregistrent est différent de ce qui est enregistré par une électrode placée à la surface du cœur. Alors même que les courants enregistrés sont dus à la même activité électrique du cœur, les tracés obtenus diffèrent selon la position des électrodes à la surface du corps.

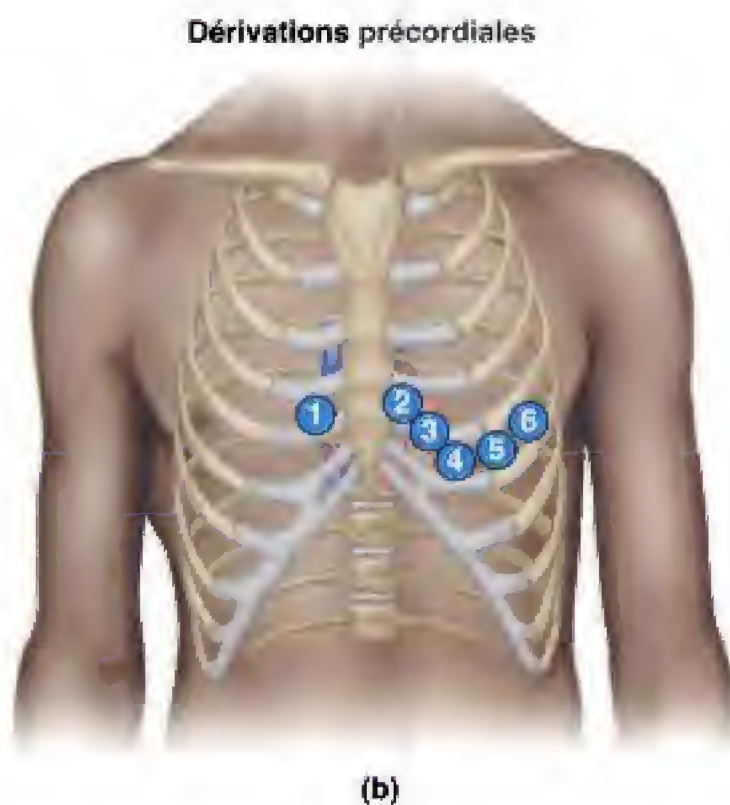
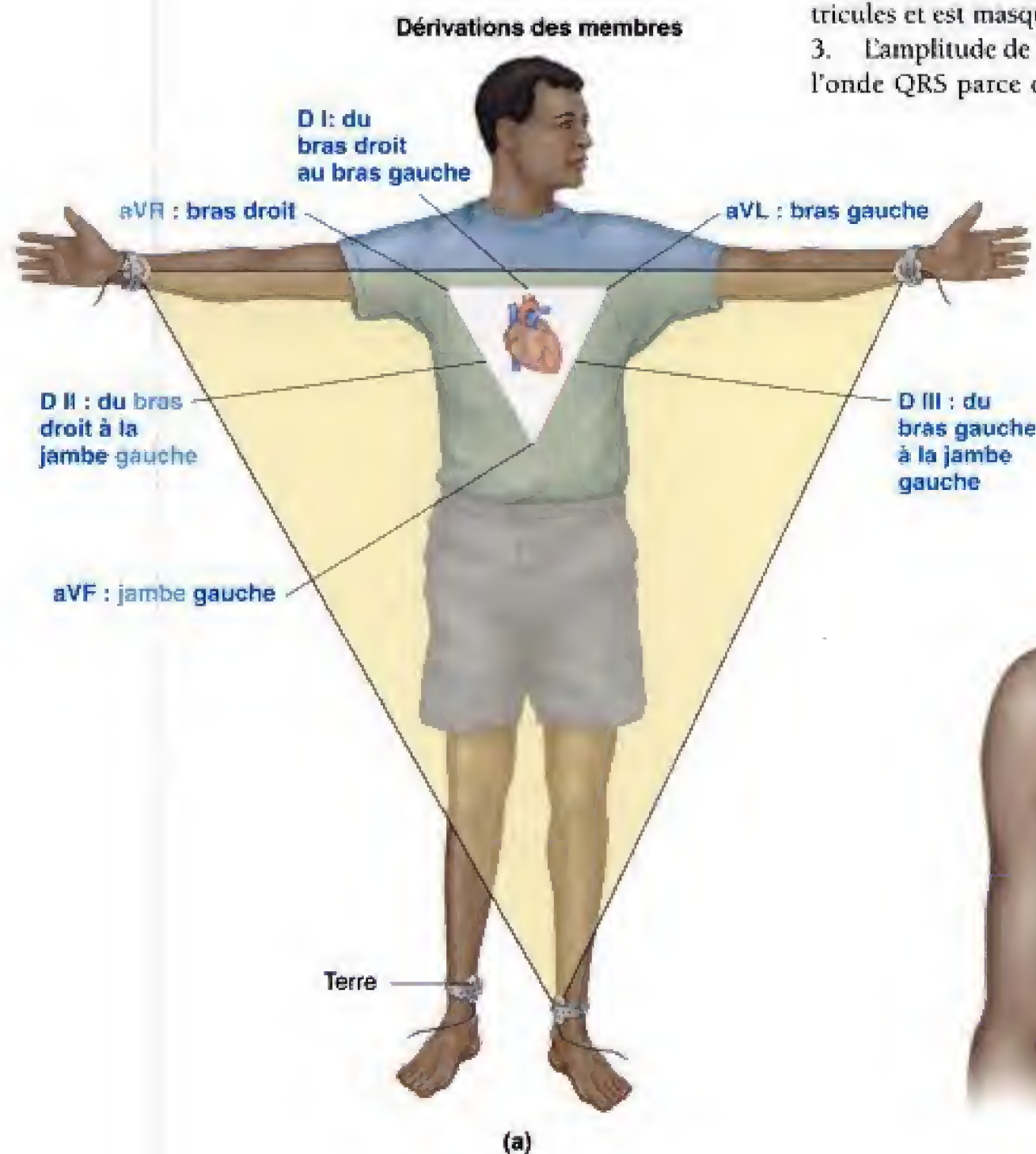
La position des électrodes est standardisée ; on utilise douze électrodes ce qui permet d'enregistrer douze tracés, ou dérivations, dont chacun correspond à la différence de potentiel entre les deux électrodes d'une paire. Il y a six dérivations des membres, ou périphériques, et six dérivations précordiales obtenues avec une électrode exploratrice placée sur le thorax en six endroits autour du cœur. Grâce à cette standardisation, on peut comparer l'ECG de différents sujets et d'un même sujet au cours du temps et reconnaître un tracé anormal (● figure 9-13).



## ■ Les différentes parties de l'ECG correspondent à des événements cardiaques particuliers

### ● FIGURE 9-13

**Dérivations de l'électrocardiogramme** a) Dérivations des membres. Les 6 dérivations des membres sont les dérivations I, II, III, aVR, aVL et aVF. Les dérivations I, II et III sont bipolaires car c'est la différence de potentiel entre deux électrodes exploratrices qui est enregistrée. Par exemple la dérivation I correspond à la différence de potentiel entre les deux bras. L'électrode placée sur la jambe droite sert de terre ; ce n'est pas une électrode enregistrante. Les dérivations aVR, aVL et aVF sont dites unipolaires bien que deux électrodes soient utilisées. Seul est enregistré le potentiel détecté par l'électrode exploratrice ; l'autre électrode est mise à zéro et sert de référence neutre. Par exemple, on enregistre en aVR le potentiel atteignant le bras droit par référence au potentiel du reste de l'organisme. b) Dérivations précordiales. Les six dérivations précordiales de V1 à V6 sont aussi unipolaires. L'électrode exploratrice enregistre surtout le potentiel électrique du muscle cardiaque situé juste en dessous d'elle en six endroits situés autour du cœur.



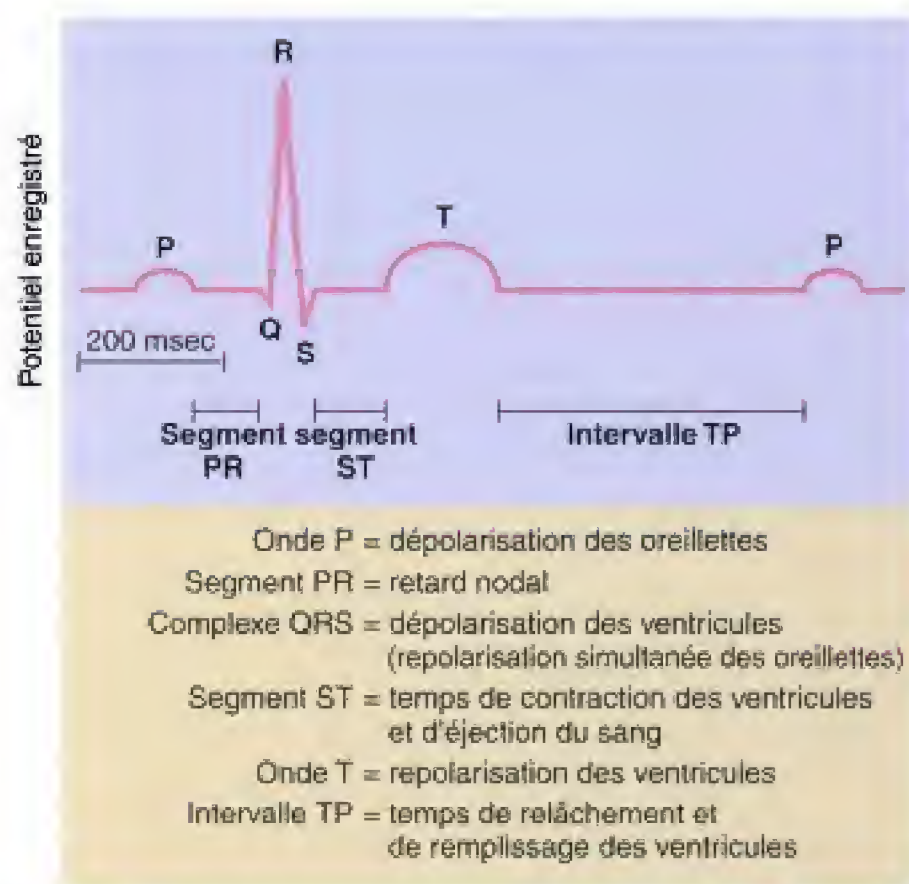
Pour interpréter le tracé de chaque dérivation, il faut bien connaître la progression de l'excitation du cœur et la position des électrodes par rapport à celui-ci. Il y a normalement trois ondes successives : l'onde P, l'onde QRS et l'onde T (● figure 9-14) (les initiales n'ont pas de signification particulière ; elles ont été choisies arbitrairement par le fondateur de l'ECG, Einthoven).

- L'onde P correspond à la dépolarisation des oreillettes,
- L'onde QRS correspond à la dépolarisation des ventricules,
- L'onde T correspond à la repolarisation des ventricules.

Comme ces ondes correspondent à la dépolarisation et à la repolarisation qui sont à l'origine de la contraction et du relâchement du cœur, les événements mécaniques du cycle cardiaque sont un peu en retard par rapport à l'activité électrique. Il faut avoir en tête les points suivants à propos de l'ECG :

1. L'activité électrique du nœud sinusal ne produit pas un courant suffisant pour qu'il soit détecté à la surface du corps. La première onde enregistrée, l'onde P, correspond à la progression de l'excitation dans le muscle des oreillettes.
2. Sur un ECG normal, la repolarisation des oreillettes n'est pas visible. Elle a lieu en même temps que la dépolarisation des ventricules et est masquée par le complexe QRS.
3. L'amplitude de l'onde P est beaucoup plus petite que celle de l'onde QRS parce que la masse musculaire des oreillettes est





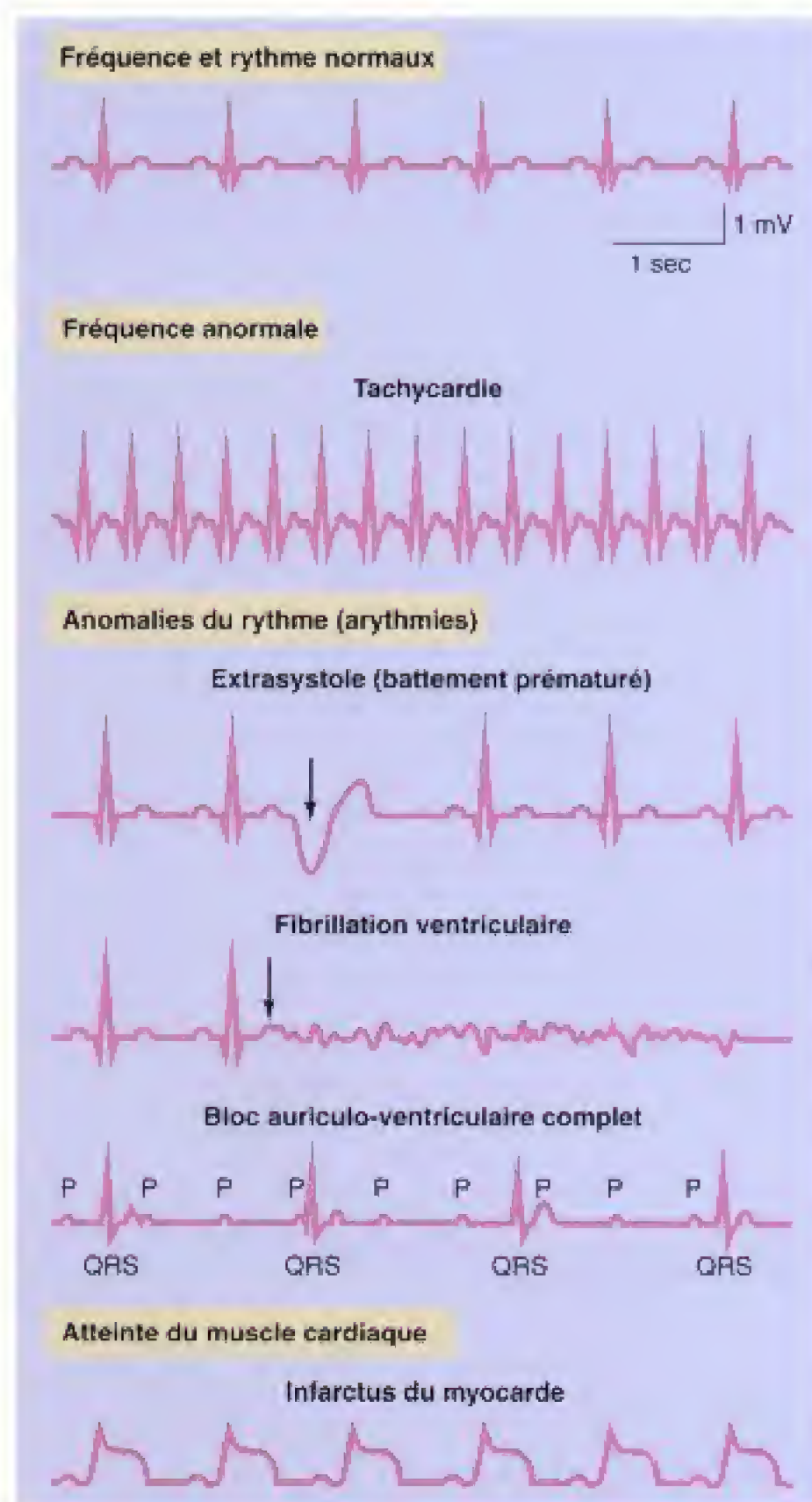
● FIGURE 9-14

Tracé de l'électrocardiogramme en dérivation D II

beaucoup plus petite que celle des ventricules et donne lieu, par conséquent, à un courant plus faible.

4. Il y a trois temps pendant lesquels il n'y a pas de courant électrique d'origine cardiaque et pendant lesquels l'ECG suit la ligne de base :

- Pendant le délai nodal* (moment du retard de la conduction dans le nœud AV). Ce délai va de la fin de l'onde P au début de l'onde QRS et correspond au segment PR du tracé (appelé PR plutôt que PQ parce que la déflexion Q est souvent faible comparée à la déflexion R). Le courant correspondant à l'activité électrique du nœud AV et du faisceau de His est trop faible pour être enregistré à la surface du cœur. (L'activité électrique des cellules excitables du système de conduction spécialisé n'est pas enregistrable à la surface du cœur ; le nombre de cellules est en effet trop petit pour donner lieu à un courant atteignant la surface du corps. Par contre, il est possible d'enregistrer cette activité électrique avec une électrode spéciale introduite par voie veineuse dans les cavités droites du cœur. L'enregistrement de l'activité électrique de ce tissu spécialisé est utilisé pour comprendre la nature et l'origine de certaines anomalies du rythme cardiaque, NdT).
- Pendant la dépolarisation complète des ventricules contemporaine du plateau du potentiel d'action des cellules contractiles avant leur repolarisation* ce qui est contemporain du segment ST. Ce segment va de la fin du complexe QRS au début de l'onde T et coïncide avec l'activation complète, la contraction et le vidage des ventricules.
- Quand le cœur est complètement repolarisé et au repos et que le remplissage des ventricules est en cours*, entre l'onde T et l'onde P suivante ; c'est l'intervalle TP.



● FIGURE 9-15

Exemples d'anomalies détectables par l'électrocardiogramme

■ L'ECG est utile pour diagnostiquer les anomalies du rythme cardiaque, ou arythmies, et les lésions du muscle cardiaque



**Note clinique** L'activité électrique déclenchant l'activité mécanique du cœur, il est logique que des anomalies du tracé ECG correspondent à des anomalies de la contraction cardiaque. L'étude de l'ECG renseigne donc sur l'état du cœur. Les principales anomalies mises en évidence par l'ECG sont (1) les anomalies de la fréquence, (2) les anomalies du rythme et (3) les lésions du muscle cardiaque (● figure 9-15)



## ANOMALIES DE LA FRÉQUENCE

La distance entre deux ondes QRS consécutives sur l'ECG renseigne sur la fréquence cardiaque. Quand celle-ci est supérieure à 100 par minute, il s'agit de tachycardie (du grec *tachus*, rapide) tandis que si elle est inférieure à 60 par minute, il s'agit de bradycardie (du grec, *bradus*, lent)

## ANOMALIES DU RYTHME

Le terme *rythme* fait référence à la régularité et à l'espacement des ondes de l'ECG. On appelle *arythmies* les situations dans lesquelles la séquence d'activation du cœur ou le rythme cardiaque sont anormaux. Ceci peut être dû à la présence d'un foyer ectopique, à des anomalies de l'activité du nœud sinusal ou à des défauts de la conduction. Par exemple, au cours du *bloc auriculo-ventriculaire complet*, les oreillettes sont toujours entraînées par le nœud sinusal tandis que les ventricules battent beaucoup plus lentement à leur fréquence propre. Sur l'ECG, le rythme des ondes P est normal et les ondes QRS, elles aussi régulièrement espacées, mais à une fréquence moindre n'ont pas de rapport dans le temps avec les ondes P. Comme l'activité des oreillettes et des ventricules n'est plus synchrone, on peut voir une onde correspondant à la repolarisation des oreillettes qui n'est plus masquée par l'onde QRS.

## LÉSIONS DU MUSCLE CARDIAQUE

L'ECG est un outil important pour mettre en évidence des lésions du muscle cardiaque ; en pareil cas, l'onde QRS diffère de sa forme normale. C'est notamment le cas de l'insuffisance coronaire cause d'ischémie myocardique (insuffisance d'apport de sang au muscle cardiaque) d'une région plus ou moins étendue du cœur. La forme extrême de l'insuffisance coronaire est l'infarctus du myocarde communément appelé *crise cardiaque*, au cours duquel une onde QRS anormale est enregistrée quand une partie du myocarde est nécrosée.

## ÉVÉNEMENTS MÉCANIQUES DU CYCLE CARDIAQUE

Les événements mécaniques du cycle cardiaque — contraction, relâchement et écoulement résultant du sang dans le cœur — sont la conséquence des modifications rythmiques de l'activité électrique.

### ■ Il y a alternance de contraction avec vidage des ventricules et de relâchement avec remplissage de ceux-ci

Le cycle cardiaque est fait de l'alternance de systole (contraction et vidage) et de diastole (relâchement et remplissage). La contraction résulte de la propagation de l'excitation dans le myocarde, le relâchement est contemporain de la repolarisation consécutive de celui-ci. Le cycle des oreillettes et des ventricules est distinct. Sauf mention contraire, les termes de systole et diastole se rapportent aux ventricules dans ce qui suit.

Les divers événements concomitants du cycle cardiaque sont mis en relation dans la ● figure 9-16 y compris les particularités de l'ECG, les variations des pressions et des volumes, les mouvements des valves et les bruits du cœur. La description por-

tera seulement sur le cœur gauche mais il faut avoir à l'esprit que la même séquence d'événements a lieu dans le cœur droit à la différence près que la pression dans l'artère pulmonaire et dans le ventricule droit pendant la systole est environ sept fois plus basse que dans l'aorte et le ventricule gauche. La description du cycle débute à la fin de la diastole ventriculaire et couvre un cycle complet.

## PHASE PRÉCOCE DE LA DIASTOLE VENTRICULAIRE

Au début de la diastole ventriculaire l'oreillette est encore en diastole. Ce moment correspond à l'intervalle TP de l'ECG entre la fin de la repolarisation du ventricule et la dépolarisation suivante de l'oreillette. À cause de l'entrée continue de sang veineux dans l'oreillette, la pression dans celle-ci est légèrement plus haute que dans le ventricule bien qu'il soit lui aussi relâché (point 1 ● figure 9-16). À cause de cette différence de pression, la valve AV est ouverte et le sang passe de l'oreillette dans le ventricule pendant toute la diastole ventriculaire (cœur A, ● figure 9-16). Le volume ventriculaire augmente donc avant même la contraction de l'oreillette (point 2).

## PHASE TARDIVE DE LA DIASTOLE VENTRICULAIRE

Vers la fin de la diastole (télédiastole), le nœud sinusal « fait feu » et l'excitation gagne les oreillettes ce qui correspond à l'onde P de l'ECG (point 3). La dépolarisation de l'oreillette cause sa contraction et l'augmentation de la pression dans l'oreillette (point 4) ce qui propulse une quantité additionnelle de sang dans le ventricule. La montée de la pression ventriculaire (point 5) est due à l'arrivée de cette quantité supplémentaire de sang chassé par l'oreillette (point 6 et cœur B). Durant tout le temps que dure la contraction de l'oreillette, la pression y est légèrement supérieure à la pression dans le ventricule et la valve AV reste ouverte.

## FIN DE LA DIASTOLE VENTRICULAIRE

La diastole du ventricule s'achève au début de sa contraction. À ce moment, la contraction de l'oreillette et le remplissage du ventricule sont terminés. Le volume du ventricule et du sang qu'il contient à la fin de la diastole (point 7) est le volume télédiastolique (VTD) qui est en moyenne de 135 ml chez l'adulte. À partir de ce moment il n'entrera plus de sang dans le ventricule pendant le reste du cycle. Le volume télédiastolique est donc la quantité maximale de sang dans le ventricule au cours du cycle.

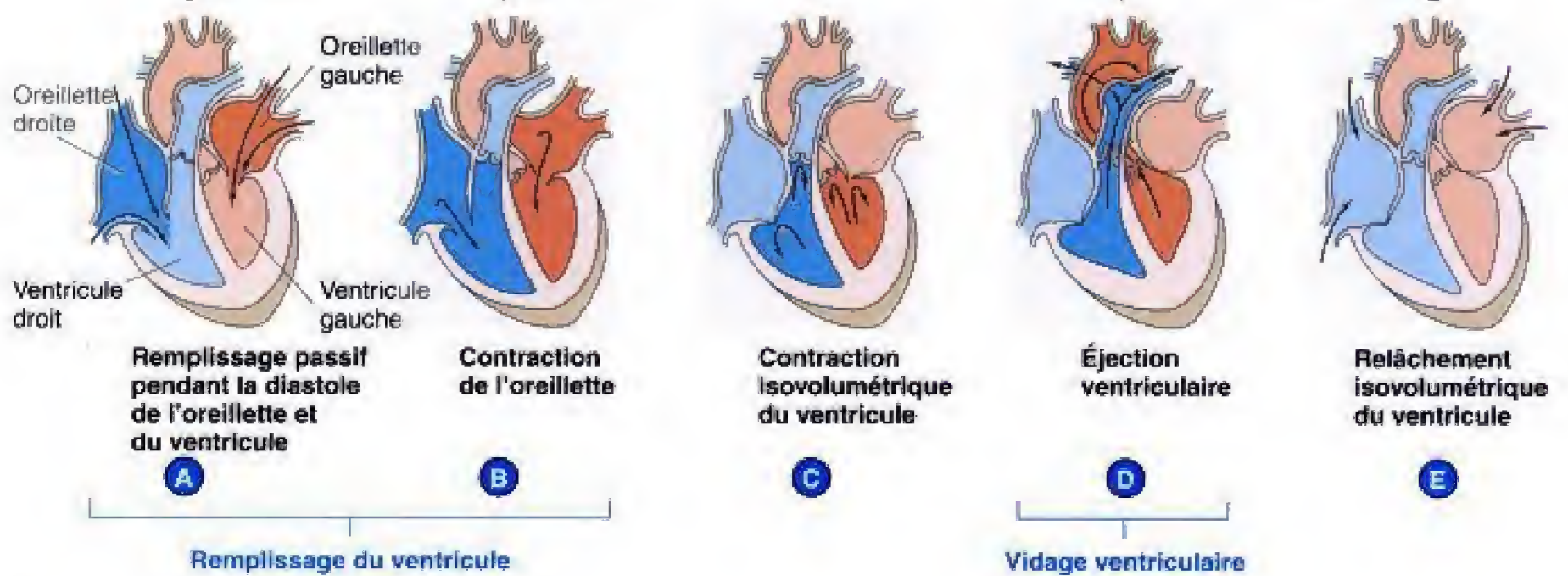
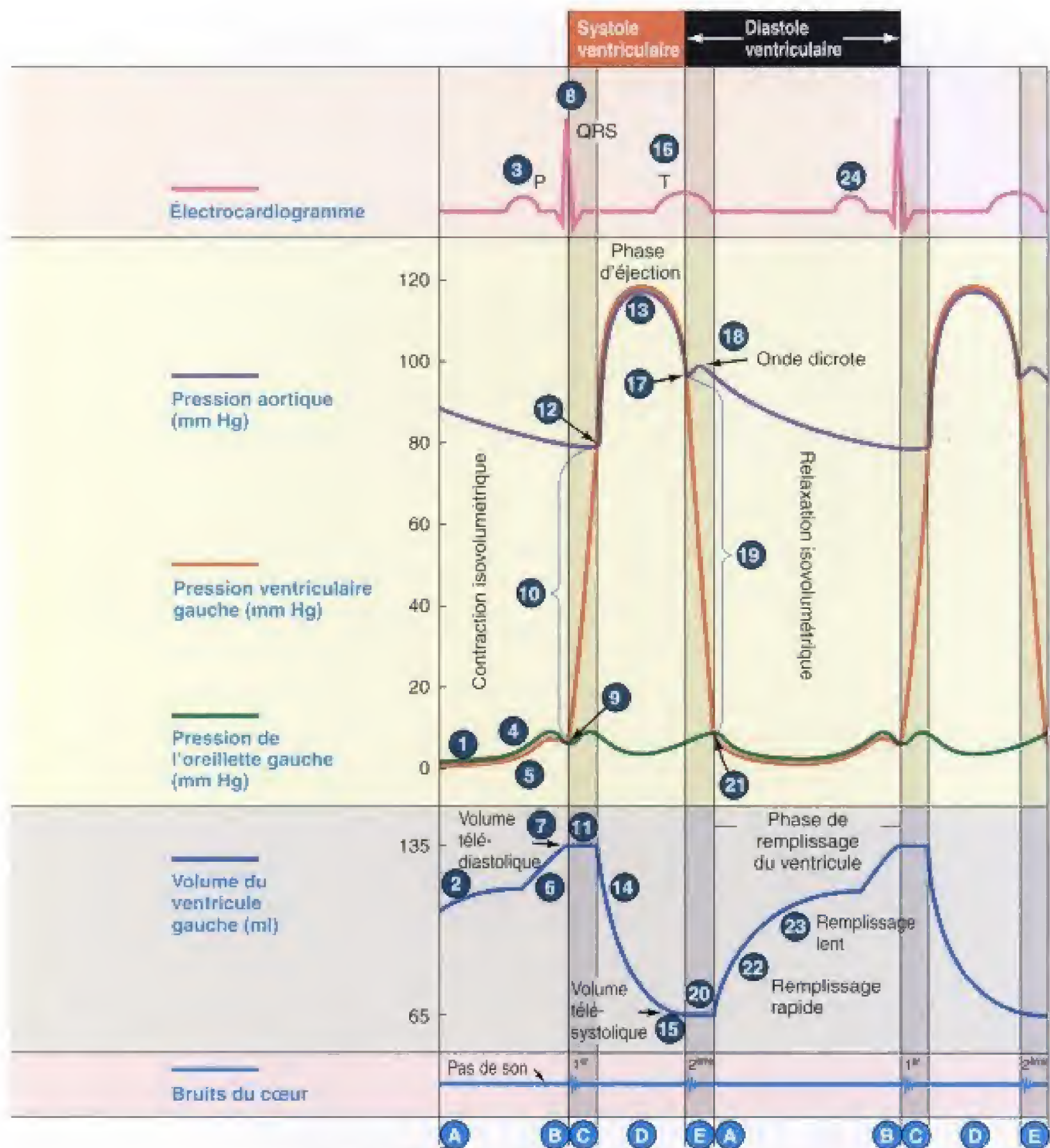
## EXCITATION ET DÉBUT DE LA SYSTOLE DES VENTRICULES

À la suite de l'excitation des oreillettes, l'influx traverse le nœud AV et suit la voie de conduction spécialisée. Pendant ce temps, l'oreillette est contractée. Quand l'activation a gagné tout le ventricule, la contraction de l'oreillette est déjà achevée. Le complexe QRS correspond à l'activation ventriculaire (point 8) qui est cause de la contraction. La pression intraventriculaire monte très rapidement juste après le complexe QRS ce qui traduit le début de la systole ventriculaire (point 9). Dès le début de celle-ci la pression est plus haute dans le ventricule que dans l'oreillette ce qui cause la fermeture de la valve AV (point 9) à laquelle contribue la contraction des muscles papillaires qui tend les cordages.

## CONTRACTION ISOVOLUMÉTRIQUE DU VENTRICULE

Dès que la pression ventriculaire dépasse la pression de l'oreillette et que la valve AV est fermée, la pression dans le ven-







tricule continue à monter jusqu'à dépasser la pression dans l'aorte. Il y a donc un temps court après la fermeture de la valve AV et avant l'ouverture de la valve aortique pendant lequel le ventricule est une cavité close (point 10). Les deux valves étant fermées, le sang ne peut ni entrer ni sortir du ventricule pendant ce temps. C'est la contraction isovolumétrique (cœur C) durant laquelle les deux valves étant fermées, le volume ventriculaire et la longueur des cellules contractiles ne changent pas alors que la pression ventriculaire continue à monter (point 11). Cette période durant laquelle la pression monte sans raccourcissement des cellules contractiles est analogue à la contraction isovolumétrique du muscle squelettique.

### ÉJECTION VENTRICULAIRE

Dès que la pression intraventriculaire dépasse la pression aortique (point 12), la valve aortique s'ouvre et l'éjection de sang commence (cœur D). Le volume de sang pompé hors du ventricule à chaque contraction est le volume systolique. La pression monte dans l'aorte du fait que la contraction ventriculaire se poursuit et que le sang entre dans l'aorte plus vite qu'il ne la quitte à l'autre extrémité par les petites artères (point 13). Le volume ventriculaire décroît au fur et à mesure de l'éjection rapide de sang (point 14). La systole ventriculaire comprend les phases de contraction isovolumétrique et d'éjection (En réalité le relâchement ventriculaire commence vers le milieu de la phase d'éjection ce qui sépare la phase d'éjection rapide pendant laquelle le sang est chassé dans l'aorte par la contraction du ventricule et la phase d'éjection lente pendant laquelle le sang s'écoule vers l'aorte par inertie (comme une bille qui continue à rouler après avoir été lancée) alors que la pression dans le ventricule baisse très rapidement, NdT).

### ● FIGURE 9-16

**Cycle cardiaque** Différents événements qui se produisent conjointement pendant le cycle cardiaque sont présentés dans cette figure. On peut suivre dans les différentes bandes colorées horizontales les modifications de l'électrocardiogramme, des pressions dans l'aorte et le ventricule et l'oreillette gauches, du volume du ventricule gauche et des bruits du cœur au cours du cycle. Un cycle entier (systole et diastole) ainsi qu'une seconde systole du cœur gauche sont représentés. L'évolution des grandeurs ci-dessus pendant chaque phase du cycle est illustrée dans chacune des bandes verticales (se reporter au texte, pp. 220-222) pour l'explication détaillée des chiffres allant de 1 à 25. Les schémas du cœur illustrent le courant de sang oxygéné (rouge) et pauvre en oxygène (bleu) entrant et sortant du cœur pendant le cycle cardiaque.

### FIN DE LA SYSTOLE VENTRICULAIRE

Le ventricule ne se vide pas complètement pendant l'éjection. Normalement c'est environ la moitié du sang qu'il contient à la fin de la diastole qui est éjecté pendant la systole suivante. Le volume de sang restant dans le ventricule à la fin de l'éjection est le volume téléstolique (VTS) qui est d'environ 65 ml. C'est le plus petit volume ventriculaire pendant le cycle (point 15). La différence entre le volume de sang contenu dans le ventricule avant et après sa contraction est le volume éjecté pendant la contraction. Dans l'exemple de la ● figure 9-16, il est égal à  $135 - 65 = 70$  ml.

### REPOLARISATION ET DÉBUT DE LA DIASTOLE VENTRICULAIRE

L'onde T correspond à la repolarisation des ventricules à la fin de leur systole (point 16). Avec le début du relâchement contemporain de la repolarisation, la pression tombe dans le ventricule plus vite que dans l'aorte et la valve aortique se ferme (point 17) ce qui produit une irrégularité, onde dicrote (point 18) sur la courbe de la pression aortique. À partir de ce moment il ne sort plus de sang hors du ventricule durant le cycle puisque la valve aortique est fermée.

### RELÂCHEMENT ISOVOLUMÉTRIQUE VENTRICULAIRE

La valve aortique se ferme alors que la valve AV n'est pas encore ouverte puisque la pression dans le ventricule est encore supérieure à celle de l'oreillette. Il ne peut y avoir pendant cette période ni sortie de sang vers l'aorte ni entrée de sang dans le ventricule en provenance de l'oreillette ; en effet, les deux valves sont à nouveau fermées pendant un court instant appelé relaxation isovolumétrique ventriculaire (point 19 et cœur E) durant lequel le volume de la cavité et la longueur des cellules contractiles ne changent pas (point 20). Il ne sort plus de sang hors du ventricule dont le relâchement se poursuit et où la pression baisse régulièrement.

### REPLISSAGE VENTRICULAIRE

Vient le moment où la pression dans le ventricule tombe en-dessous de celle de l'oreillette (point 21), la valve AV s'ouvre à nouveau et le remplissage du ventricule recommence (point 22). La diastole ventriculaire comprend les périodes de relaxation isovolumétrique et de remplissage ventriculaire.

La repolarisation des oreillettes et la dépolarisation des ventricules ont lieu en même temps de sorte que les oreillettes sont en diastole pendant toute la systole des ventricules. Durant ce temps, l'écoulement du sang des veines pulmonaires vers l'oreillette gauche continue. Au moment de l'ouverture de la valve AV à la fin de la relaxation isovolumétrique (fin de la systole) ventriculaire, le sang accumulé dans l'oreillette pendant la systole du ventricule s'écoule rapidement vers le ventricule (cœur A à nouveau) ; c'est la phase initiale du remplissage ventriculaire rapide (point 22). Puis le remplissage ventriculaire se poursuit plus lentement (point 23), au fur et à mesure que le sang passe dans le ventricule. Pendant cette phase de remplissage lent du sang continue à s'écouler des veines pulmonaires vers le ventricule gauche à travers l'oreillette et la valve AV ouverte. À la fin de la diastole ventriculaire, tandis que le remplissage ventriculaire continue lentement, le cycle recommence par une nouvelle décharge du nœud sinusal (point 24).



Au repos, la durée totale du cycle cardiaque est d'environ 800 ms dont 300 correspondent à la systole du ventricule et 500 à la diastole. C'est au début de celle-ci qu'a lieu l'essentiel du remplissage du ventricule. Quand la fréquence cardiaque augmente, la durée de la diastole diminue beaucoup plus que celle de la systole. Par exemple, quand la fréquence cardiaque passe de 75 à 180 par minute, la durée de la diastole baisse de 75 % environ passant de 500 à 125 ms. Il y a donc réduction considérable du temps de relaxation du ventricule et du temps disponible pour son remplissage mais l'essentiel du remplissage du ventricule a lieu au début de la diastole, de sorte qu'il n'est pas affecté, notamment quand la fréquence cardiaque est rapide au cours de l'exercice physique.

### ■ Pendant le cycle cardiaque, on peut entendre deux bruits du cœur correspondant à la fermeture des valves

On entend normalement deux bruits à l'auscultation du cœur. Le premier bruit du cœur est grave, feutré et assez long. Le second bruit du cœur est plus haut, plus fort et plus court. L'onomatopée classique est « boum-ta-boum-ta... ». Le premier bruit du cœur est associé à la fermeture des valves AV, le second à celle des valves aortique et pulmonaire (● figure 9-16). L'ouverture des valves ne produit pas de son audible.

Comme la fermeture de la valve AV a lieu au début de la contraction ventriculaire au moment où la pression dans le ventricule dépasse celle de l'oreillette, le premier bruit du cœur signale le début de la systole ventriculaire. Le second bruit signale le début de la diastole ventriculaire, au moment où la pression dans les ventricules droit et gauche devient inférieure à la pression dans l'artère pulmonaire et l'aorte respectivement. (Normalement, la fermeture de la valve pulmonaire a lieu un tout petit peu après celle de la valve aortique. Ceci peut causer un dédoublement normal du second bruit du cœur surtout chez les sujets jeunes et pendant l'inspiration, NdT).

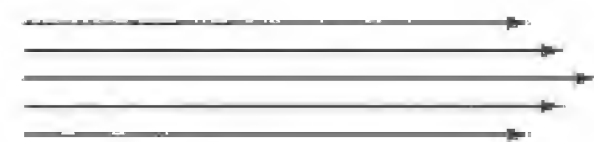
### ■ L'écoulement turbulent est cause de souffles cardiaques



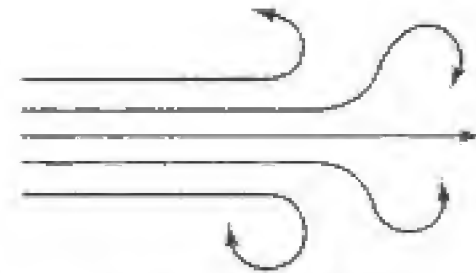
Un souffle cardiaque est en général associé à une affection cardiaque. Par contre, il peut y avoir surtout chez les sujets jeunes un souffle fonctionnel ne correspondant pas à une anomalie cardiaque. (La fréquence des souffles vraiment fonctionnels a été réduite au fur et à mesure de l'amélioration des moyens techniques d'exploration du cœur, NdT). L'écoulement du sang est normalement *laminaire* (du latin *lamina*, lame), c'est-à-dire que les couches de sang coulent de façon parallèle les unes aux autres sans se mélanger. Au-delà d'une vitesse critique, l'écoulement devient turbulent et bruyant (● figure 9-17). Le bruit est dû aux vibrations causées par les tourbillons du sang dans les structures voisines.

#### STÉNOSE ET INSUFFISANCE DES VALVES

Les maladies des valves, sténose ou insuffisance, sont à l'origine d'écoulement turbulent. Une valve sténosée est une valve qui ne s'ouvre pas complètement. L'écoulement est d'autant plus rapide que la sténose de la valve est plus serrée. C'est ce qui est à l'origine de la turbulence et du souffle audible (une situation



Écoulement laminaire (pas de bruit)



Écoulement turbulent (audible)

#### ● FIGURE 9-17

Comparaison des écoulements laminaire turbulent

analogue est celle qui se produit quand on force de l'air à passer rapidement entre les lèvres serrées pour siffler).

Une valve insuffisante ne se ferme pas complètement par suite d'anomalies des valvules. Il y a écoulement turbulent parce que le sang qui reflue entre en collision avec celui qui s'écoule dans le sens normal. C'est ce que l'on appelle une *régurgitation*. On dit souvent qu'une valve insuffisante cause une *fuite valvulaire* car elle laisse passer du sang quand elle devrait être fermée.

#### MOMENT DU SOUFFLE

C'est le siège et le moment du souffle qui permettent de connaître la valve malade et le type de la lésion. En effet, à chaque valve correspond un foyer d'auscultation particulier, c'est-à-dire un endroit à la face antérieure du thorax vers lequel le son se propage de façon préférentielle. Repérer l'endroit où l'intensité du souffle est maximale aide à savoir quelle est la valve atteinte.

Le moment du souffle fait référence au moment du cycle pendant lequel il est entendu. Le premier et le second bruits du cœur signalent, respectivement, le début de la systole et de la diastole. Par conséquent, un souffle entendu entre le premier et le second bruits du cœur est un souffle systolique tandis qu'un souffle situé entre le second et le premier bruit du cœur est un souffle diastolique. Le timbre du son diffère selon qu'il s'agit d'un souffle systolique râpeux, appelé aussi souffle d'éjection, ou d'un souffle diastolique plus doux ressemblant à un grondement ou à un roulement. C'est grâce à ces caractéristiques que l'on peut déterminer l'origine d'un souffle cardiaque (▲ tableau 9-2). Par exemple, un souffle râpeux situé entre le premier et le second bruits du cœur dénote la sténose d'une valve qui devrait être complètement ouverte pendant la systole. Selon son maximum à droite ou à gauche du sternum on est orienté vers la sténose de la valve aortique ou de la valve pulmonaire, respectivement.

Un souffle n'est pas grave par lui-même ; ce qui importe est son retentissement sur l'écoulement du sang dans le cœur et sur le fonctionnement de la pompe cardiaque.



▲ **TABEAU 9-2**

Moment et caractères des souffles associés à différentes lésions des valves cardiaques

| TYPE DE LÉSION      | MOMENT DU SOUFFLE | ANOMALIE DE LA VALVE                            | COMMENTAIRES                                                                                                                              |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sténose</b>      | Systolique        | Sténose d'une valve semi-lunaire                | Un souffle systolique râpeux signifie qu'une valve semi-lunaire ne s'ouvre pas complètement pendant la systole.                           |
| <b>Sténose</b>      | Diastolique       | Sténose d'une valve auriculo-ventriculaire      | Un souffle diastolique à timbre de roulement signifie qu'une valve auriculo-ventriculaire ne s'ouvre pas complètement pendant la diastole |
| <b>Insuffisance</b> | Systolique        | Insuffisance d'une valve auriculo-ventriculaire | Un souffle systolique doux signifie qu'une valve auriculo-ventriculaire ne se ferme pas complètement pendant la systole.                  |
| <b>Insuffisance</b> | Diastolique       | Insuffisance d'une valve semi-lunaire           | Un souffle diastolique doux signifie qu'une valve semi-lunaire ne se ferme pas complètement pendant la diastole.                          |

## DÉBIT CARDIAQUE ET SON CONTRÔLE

Le débit cardiaque est le volume de sang pompé par minute par chacun des ventricules (c'est donc la moitié du volume total de sang pompé chaque minute par le cœur). Pendant un intervalle de temps quelconque, le débit de sang traversant la circulation pulmonaire est égal à celui qui parcourt la circulation systémique ; en d'autres termes le débit du ventricule droit est en moyenne égal à celui du ventricule gauche quoiqu'il y ait de légères différences entre les volumes d'éjection de chacun des ventricules à chaque battement.

### ■ Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume systolique

Les deux déterminants du débit cardiaque sont la *fréquence cardiaque* (nombre de battements par minute) et le *volume (d'éjection) systolique* (volume de sang éjecté à chaque cycle cardiaque par un ventricule). Au repos, la fréquence cardiaque imposée par le nœud sinusal est, par exemple, de 70 par minute et le volume systolique de 70 ml ce qui correspond au débit cardiaque de 4 900 ml par minute soit près de 5 000 ml.

Débit cardiaque = volume systolique x fréquence cardiaque, soit dans l'exemple choisi

$$4\,900\text{ ml/min} = 70\text{ cycles/min} \times 70\text{ ml/cycle.}$$

Le volume sanguin total étant d'environ 5 à 5,5 litres, chaque ventricule pompe au repos à peu près l'équivalent du volume sanguin total chaque minute. En d'autres termes le ventricule droit pompe environ 5 litres de sang par minute dans la circulation pulmonaire et le ventricule gauche en pompe autant dans la circulation systémique. Ceci correspond à environ 2,5 millions de litres par an et ceci au repos seulement ! Pendant l'exercice physique le débit cardiaque atteint 20 à 30 litres

par minute et jusqu'à 40 litres par minute chez des athlètes de très haut niveau. La différence entre le débit cardiaque au repos et le débit cardiaque maximal correspond à la *réserve cardiaque fonctionnelle*.

Comment de telles augmentations du débit cardiaque sont-elles possibles ? Intuitivement on réalise que ceci est dû à l'accélération du cœur et à l'augmentation de la force de ses battements ; il suffit pour cela de sentir son propre cœur battre vite et fort pendant un exercice physique intense. Le débit cardiaque dépend en effet de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection dont le contrôle est étudié ci-dessous.

### ■ La fréquence cardiaque est essentiellement influencée par l'action du système nerveux autonome sur le nœud sinusal

Le nœud sinusal est le pacemaker normal du cœur parce que c'est là que la dépolarisation spontanée jusqu'au seuil est la plus rapide. Une fois le seuil atteint, le nœud sinusal génère un potentiel d'action qui se propage à tout le cœur et en cause la contraction. Ceci arrive environ 70 fois par minute au repos.

Le cœur est innervé par les deux subdivisions du système nerveux autonome qui peuvent en modifier la fréquence et aussi la force de contraction alors même qu'un stimulus nerveux n'est pas nécessaire pour déclencher la contraction. Les branches du *nerf vague* (*pneumogastrique*) du système parasympathique destinées au cœur innervent surtout les oreillettes, en particulier les nœuds sinusal et AV. Il n'y a pratiquement pas d'innervation parasympathique des ventricules. Les *nerfs cardiaques du sympathique* innervent non seulement les oreillettes, y compris les nœuds sinusal et AV, mais aussi les ventricules. La stimulation sympathique et celle du parasympathique exercent les effets suivants sur le cœur (▲ tableau 9-3) :



▲ **TABEAU 9-3**

Effet du système nerveux autonome sur le cœur et les structures qui influencent le cœur

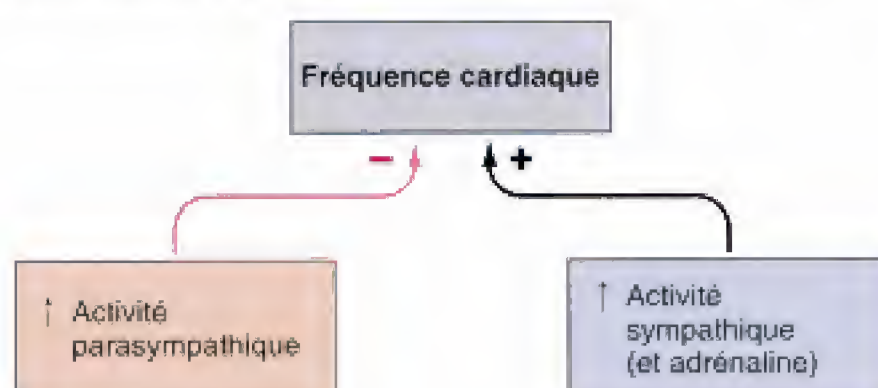
| RÉGION DU CŒUR                            | STIMULATION PARASYMPATHIQUE                              | STIMULATION SYMPATHIQUE                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nœud sinusal</b>                       | Ralentit la dépolarisation spontanée ; ralentit le cœur  | Accélère la dépolarisation spontanée et la fréquence cardiaque                                                                            |
| <b>Nœud auriculo-ventriculaire</b>        | Diminue l'excitabilité ; augmente le délai nodal         | Augmente l'excitabilité ; réduit le délai nodal                                                                                           |
| <b>Voies de conduction ventriculaire</b>  | Pas d'effet                                              | Augmente l'excitabilité ; augmente la vitesse de conduction dans le faisceau de His et ses branches ainsi que dans les fibres de Purkinje |
| <b>Muscle des oreillettes</b>             | Réduit l'activité contractile ; affaiblit la contraction | Augmente l'activité contractile ; renforce la contraction                                                                                 |
| <b>Muscle des ventricules</b>             | Pas d'effet                                              | Augmente l'activité contractile ; renforce la contraction                                                                                 |
| <b>Médulesurrénale (glande endocrine)</b> | Pas d'effet                                              | Stimule la sécrétion d'adrénaline, une hormone qui renforce l'action du sympathique sur le cœur                                           |
| <b>Veines</b>                             | Pas d'effet                                              | Augmente le retour veineux ce qui augmente la force de contraction du cœur (loi de Frank-Starling)                                        |

## EFFET DE LA STIMULATION PARASYMPATHIQUE SUR LE CŒUR

- La stimulation parasympathique ralentit la dépolarisation spontanée des cellules pacemaker du nœud sinusal ce qui augmente le temps nécessaire pour que le seuil soit atteint et diminue la fréquence de ses décharges et, par conséquent, la fréquence cardiaque (● figure 9-18)

### ● FIGURE 9-18

Influence du système nerveux autonome sur la fréquence cardiaque. La stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque, la stimulation parasympathique la diminue.



- La stimulation parasympathique réduit l'excitabilité du nœud AV et rend le temps de conduction vers les ventricules plus long que le délai nodal normal.
  - La stimulation parasympathique des cellules contractiles des oreillettes raccourcit leur potentiel d'action en ralentissant le courant entrant lent porté par  $\text{Ca}^{2+}$  ce qui réduit leur force de contraction.
  - Le parasympathique a peu d'effet sur les ventricules qu'il n'innervent pratiquement pas.
- Sous l'effet de la stimulation parasympathique, le cœur ralentit, la conduction est plus lente et la contraction des oreillettes moins vigoureuse. C'est surtout au repos et au calme, quand il n'y a pas besoin d'un grand débit cardiaque, que le cœur est sous l'influence du parasympathique.

## EFFET DE LA STIMULATION SYMPATHIQUE SUR LE CŒUR

- Par contre, l'influence du sympathique sur le cœur s'exerce surtout dans les situations d'urgence ou au cours de l'exercice quand l'augmentation du débit cardiaque est indispensable. Le principal effet de la stimulation sympathique est d'augmenter la vitesse de dépolarisation spontanée des cellules pacemaker du nœud sinusal de sorte que le seuil est atteint plus rapidement ce qui augmente sa fréquence de décharge et, par conséquent, celle des potentiels d'action et la fréquence cardiaque (● figure 9-18 et ▲ tableau 9-3).
- La stimulation sympathique raccourcit le délai nodal en accélérant la vitesse de conduction



- La stimulation sympathique augmente la vitesse de conduction du potentiel d'action dans le tissu de conduction spécialisé.
- La stimulation sympathique augmente la force de contraction des oreillettes et des ventricules qui ont toutes deux une forte densité de terminaisons sympathiques de sorte que le cœur se contracte plus fort et chasse plus de sang. Ceci est dû à l'augmentation de la perméabilité au  $\text{Ca}^{2+}$  ce qui renforce le courant lent entrant de  $\text{Ca}^{2+}$  et la participation de celui-ci au couplage excitation-contraction.

Au total, l'effet de la stimulation sympathique sur le cœur est de renforcer son action de pompage du fait de l'accroissement de la fréquence, du raccourcissement du temps de conduction et de l'augmentation de la force de contraction des oreillettes et des ventricules ; en bref, le sympathique « donne un coup de fouet » au cœur.

## CONTRÔLE DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

Comme d'habitude avec le système nerveux autonome, le parasympathique et le sympathique ont des effets opposés, antagonistes sur la fréquence cardiaque. À chaque instant, la fréquence cardiaque est déterminée par l'importance respective des effets ralentisseurs du pneumogastrique et accélérateurs du sympathique sur le nœud sinusal. Au repos l'influence du parasympathique est prédominante. De fait si l'on bloque totalement l'innervation du cœur, la fréquence cardiaque augmente jusqu'à environ 100 par minute ce qui est la fréquence propre du nœud sinusal en dehors de toute influence du système nerveux, alors que dans des conditions normales, dans l'organisme la fréquence de décharge du nœud sinusal est de 70 par minute (Elle peut être beaucoup plus lente, notamment chez des athlètes d'exception pratiquant des sports d'endurance où elle peut être aussi lente que 35 par minute ; grâce à ceci, la marge d'augmentation de la fréquence cardiaque est plus grande que normalement au cours de l'exercice. C'est la *bradycardie sinusale*, NdT). Les modifications de la fréquence cardiaque par rapport à celle de repos sont dues aux variations relatives de la stimulation du cœur par les deux subdivisions du système nerveux autonome. L'augmentation de la fréquence cardiaque est due à la fois à l'augmentation

de l'activité sympathique et à la diminution de l'activité parasympathique ; inversement le ralentissement du cœur est dû à l'augmentation de l'activité parasympathique et à la diminution de l'activité sympathique. L'activité respective de ces deux systèmes est coordonnée principalement par les centres cardio-vasculaires situés dans le tronc cérébral. (Après transplantation cardiaque, le cœur transplanté chez le receveur n'a plus d'innervation par le système nerveux autonome. Il continue cependant à se contracter du fait de l'existence des cellules pacemaker, mais sa fréquence est relativement constante autour de 100 par minute puisqu'il n'y a plus d'influence du parasympathique, NdT.)

C'est essentiellement du système nerveux autonome que dépend la fréquence cardiaque ; toutefois d'autres facteurs interviennent. Le plus important est l'adrénaline, hormone qui est sécrétée dans le sang par la glande médullosurrénale en cas de stimulation sympathique. Elle renforce l'action directe du système nerveux sympathique sur le cœur.

## Le volume systolique est déterminé par le retour veineux et l'activité sympathique

L'autre facteur dont dépend le débit cardiaque est le volume d'éjection systolique, c'est-à-dire de la quantité de sang chassé hors des ventricules à chaque battement. Le volume systolique dépend de deux facteurs : 1) le contrôle *intrinsèque* qui est lié au retour veineux et 2) le contrôle *extrinsèque* qui est lié à l'importance de la stimulation sympathique. L'un et l'autre facteur sont capables d'augmenter le volume systolique par l'intermédiaire de leur effet sur la force de contraction du cœur (● figure 9-19). Voyons comment.

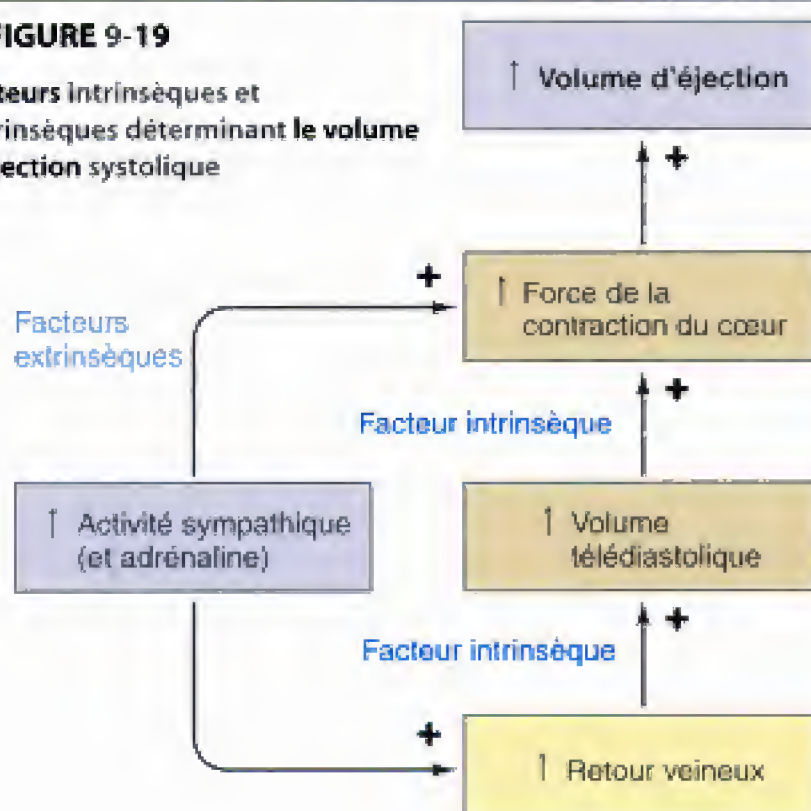
## L'augmentation du volume télédiastolique entraîne celle du volume systolique

Le contrôle *intrinsèque* du volume systolique, qui fait référence à la capacité inhérente du cœur à modifier son volume d'éjection, dépend de la relation directe qui existe entre le volume télédiastolique et le volume systolique. Plus il revient du sang au cœur, plus il en pompe, mais la relation n'est pas aussi simple qu'il paraît car les ventricules ne se vident pas complètement à chaque cycle. Le contrôle *intrinsèque* est la conséquence de l'existence d'une relation force-longueur du muscle cardiaque analogue à celle du muscle squelettique. La longueur du muscle squelettique au repos est proche de la longueur optimale pour laquelle la force de contraction suivante est maximale. Quand le muscle squelettique est plus long ou plus court que la longueur optimale, la force de contraction est moindre (● figure 8-15, p. 216). Dans le cas du muscle cardiaque, la longueur des cellules contractiles au repos est normalement inférieure à leur longueur optimale. Par conséquent quand leur longueur augmente et se rapproche de la longueur optimale, leur force de contraction durant la systole augmente (● figure 9-20).

À la différence du muscle squelettique, le muscle cardiaque n'opère pas à une longueur correspondant à la branche descendante de sa relation force-longueur. Dans des conditions physiologiques, le muscle cardiaque n'est pas étiré au-delà de sa longueur optimale au point que sa force de contraction diminuerait en cas d'étirement supplémentaire.

● FIGURE 9-19

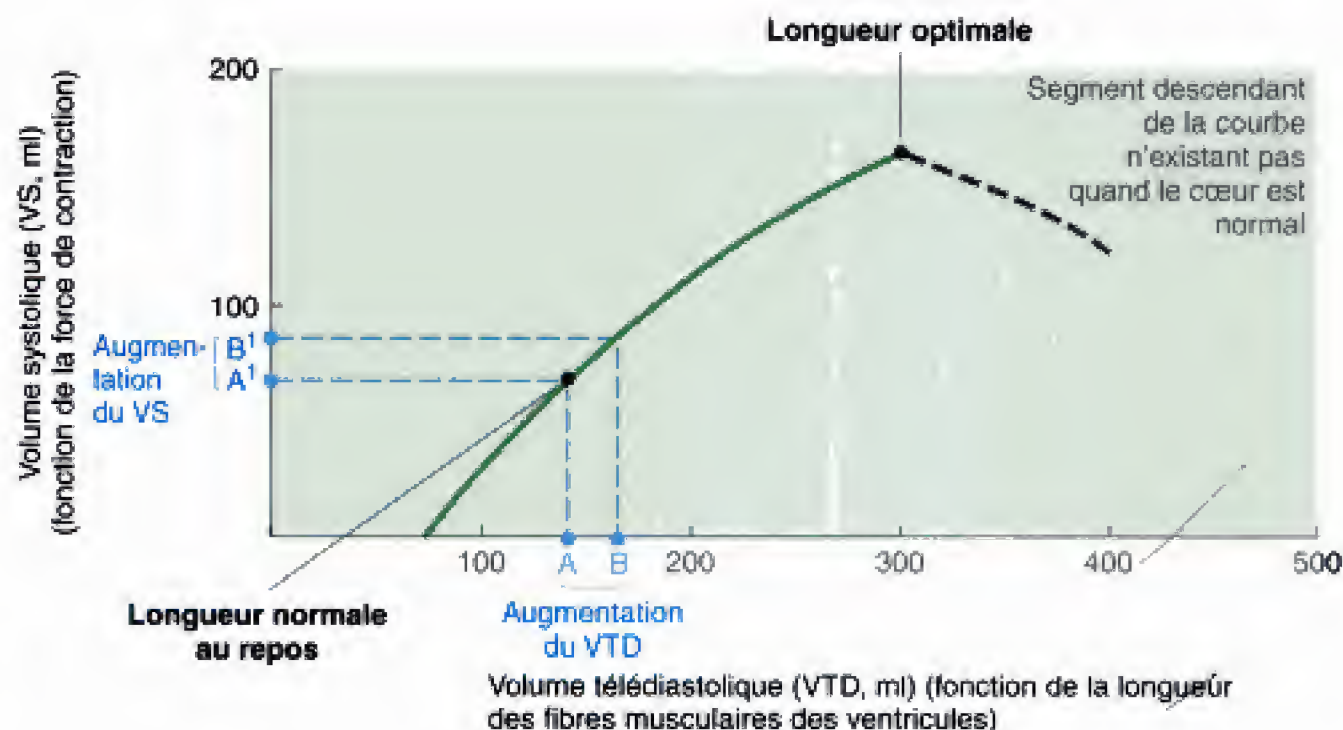
Facteurs intrinsèques et extrinsèques déterminant le volume d'éjection systolique





## ● FIGURE 9-20

**Contrôle intrinsèque du volume systolique (loi de Frank-Starling).** La longueur des cellules cardiaques, qui est déterminée par l'importance du retour veineux, est normalement inférieure à la longueur optimale pour laquelle la force produite est maximale. C'est pour cette raison que l'augmentation du volume télédiastolique (c'est-à-dire l'augmentation du retour veineux) rapproche les cellules de leur longueur optimale ce qui entraîne l'augmentation de la force qu'elles produisent au cours de la systole suivante. Une plus forte contraction entraîne l'augmentation du volume d'éjection. En résumé quand le retour veineux, et par conséquent, le volume télédiastolique des ventricules augmentent, le volume d'éjection augmente automatiquement.



## LOI DU CŒUR DE FRANK-STARLING

De quels facteurs dépend la longueur des cellules contractiles du cœur avant une contraction ? La longueur des muscles squelettiques avant la contraction peut varier en raison de la position des pièces squelettiques sur lesquelles ils sont insérés ce qui n'est pas le cas du muscle cardiaque. Le facteur essentiel est l'importance du remplissage ventriculaire. Les ventricules relâchés sont un peu analogues à un ballon ; plus on le remplit, plus l'étirement de sa paroi augmente et plus la longueur initiale des fibres du muscle cardiaque est grande. Cette plus grande longueur cause une plus forte contraction et par conséquent un plus grand volume systolique. Cette propriété intrinsèque du cœur est connue sous le nom de loi fondamentale du cœur de Frank-Starling. En termes simples, cette loi stipule que le cœur expulse normalement pendant la systole tout le sang qu'il reçoit pendant la diastole ; en d'autres termes, l'augmentation du retour veineux entraîne celle du volume systolique. Sur la ● figure 9-20, on voit que l'augmentation du volume télédiastolique de A à B entraîne celle du volume d'éjection systolique qui passe de A' à B'.

## AVANTAGES DE LA RELATION FORCE-LONGUEUR DU CŒUR

Cet ajustement intrinsèque du volume systolique au retour veineux a deux avantages. Premièrement, grâce à cette propriété intrinsèque, le débit du cœur droit vers la circulation pulmonaire et celui du cœur gauche vers la circulation systémique sont égaux en moyenne. Si, par exemple, le volume systolique du ventricule droit augmente, il entre plus de sang dans la circulation pulmonaire de sorte qu'il arrive plus de sang dans le cœur gauche par les veines pulmonaires ; d'où l'augmentation du volume télédiastolique et, par conséquent, du volume systolique du ventricule gauche. Par ce mécanisme, l'égalité du débit pulmonaire et du débit systémique est assurée. S'ils n'étaient pas égaux, il y

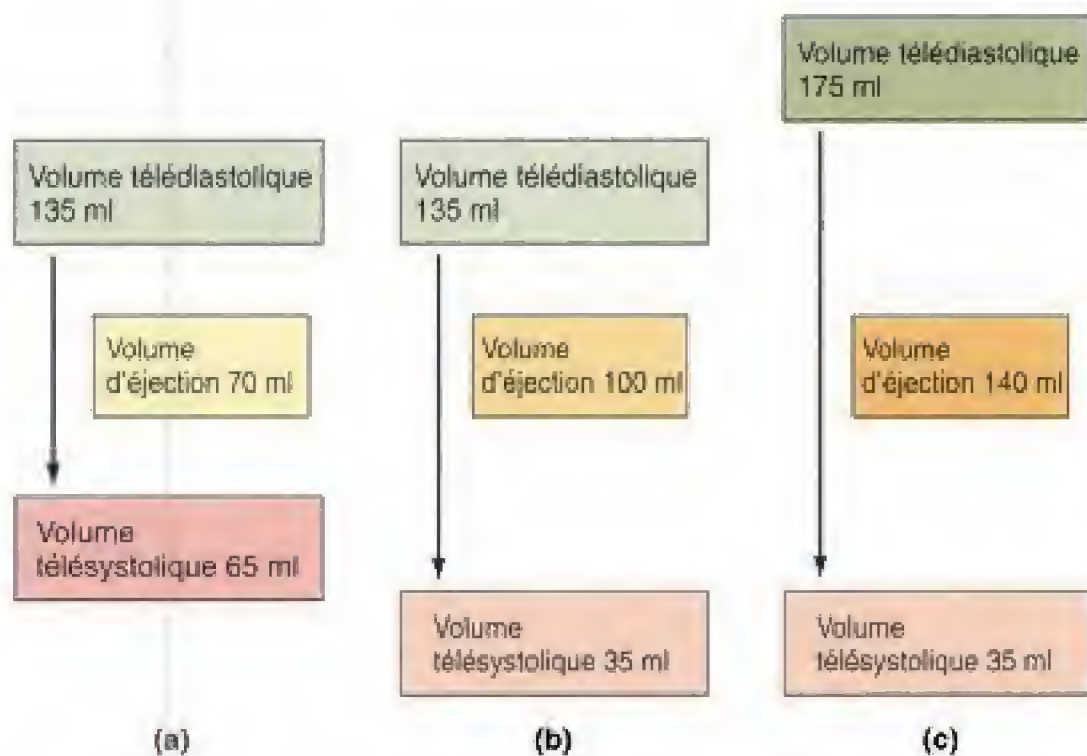
aurait stockage de sang dans le système veineux situé en amont du ventricule ayant le débit le plus petit.

Deuxièmement, quand l'augmentation du débit cardiaque est nécessaire, par exemple au cours de l'exercice physique, le retour veineux augmente sous l'effet de la stimulation sympathique ainsi que d'autres facteurs qui seront décrits dans le prochain chapitre. L'augmentation du volume télédiastolique qui en résulte entraîne automatiquement celle du volume systolique. Ceci, joint à l'accélération concomitante de la fréquence cardiaque durant l'exercice, contribue à l'augmentation du débit cardiaque nécessaire à l'approvisionnement en sang des muscles au travail.

## ■ La stimulation sympathique augmente la contractilité du cœur

En plus de ce facteur intrinsèque, le volume systolique dépend aussi de facteurs extrinsèques, extérieurs au cœur lui-même, dont les plus importants sont la stimulation par les nerfs sympathiques et l'adrénaline (▲ tableau 9-3) qui augmentent la contractilité cardiaque, c'est-à-dire la force de contraction à un volume télédiastolique donné ; en d'autres termes, l'augmentation de contractilité cause celle de la force de contraction de sorte que le cœur pompe plus du sang qu'il contient de sorte que le volume systolique est plus grand. L'augmentation de la contractilité est due à l'entrée plus importante de  $\text{Ca}^{2+}$  sous l'effet de la noradrénaline et de l'adrénaline. Le  $\text{Ca}^{2+}$  supplémentaire fait que les fibres cardiaques produisent plus de force grâce au renforcement de l'activité cyclique des ponts d'union. Dans un cas typique, le volume télédiastolique est de 135 ml, le volume télé-systolique est de 65 ml et le volume d'éjection est de 70 ml (● figure 9-21a). En cas de stimulation sympathique et au même volume télé-diastolique de 135 ml, le volume systolique pourrait atteindre 100 ml ce qui réduirait le volume télé-systolique à





● FIGURE 9-21

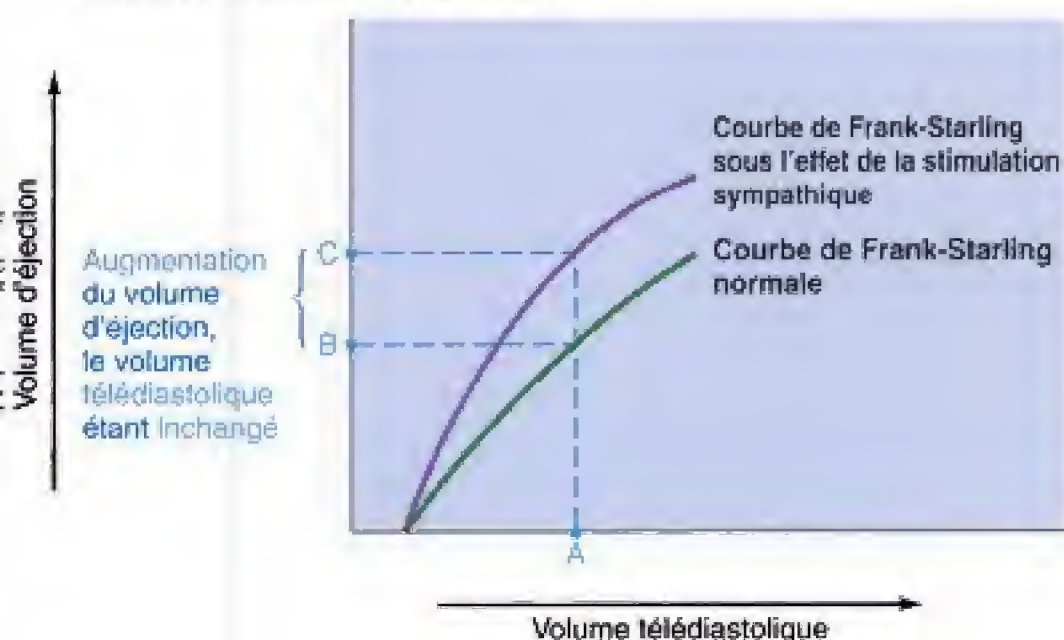
**Effet de la stimulation sympathique sur le volume d'éjection** a) Volume d'éjection normal. b) Effet de la stimulation sympathique sur le volume d'éjection. c) Effet de la stimulation sympathique et de l'augmentation du volume télédiastolique sur le volume d'éjection.

35 ml (● figure 9-21b). De fait, la stimulation sympathique déplace la courbe de Frank-Starling vers la gauche et le haut (● figure 9-22). Le déplacement de la courbe est plus ou moins important selon l'intensité de la stimulation sympathique et correspond au maximum au doublement de la force contractile.

La stimulation sympathique entraîne l'augmentation du volume systolique non seulement du fait de celle de la contractilité mais aussi en favorisant le retour veineux (● figure 9-21c). En effet, la stimulation sympathique fait se contracter le muscle

● FIGURE 9-22

**Déplacement vers la gauche de la courbe de Frank-Starling par la stimulation sympathique.** Pour un même volume télédiastolique (A) le volume d'éjection augmente (de B en C) sous l'effet de la stimulation sympathique en raison de l'augmentation de la contractilité cardiaque. La courbe de Frank-Starling est plus ou moins déplacée en haut et à gauche selon l'intensité de la stimulation sympathique.



lisse des veines systémiques ce qui favorise l'écoulement du sang vers le cœur droit et l'augmentation du volume télédiastolique.

### RÉSUMÉ DES FACTEURS DONT DÉPENDENT LE VOLUME SYSTOLIQUE ET LE DÉBIT CARDIAQUE

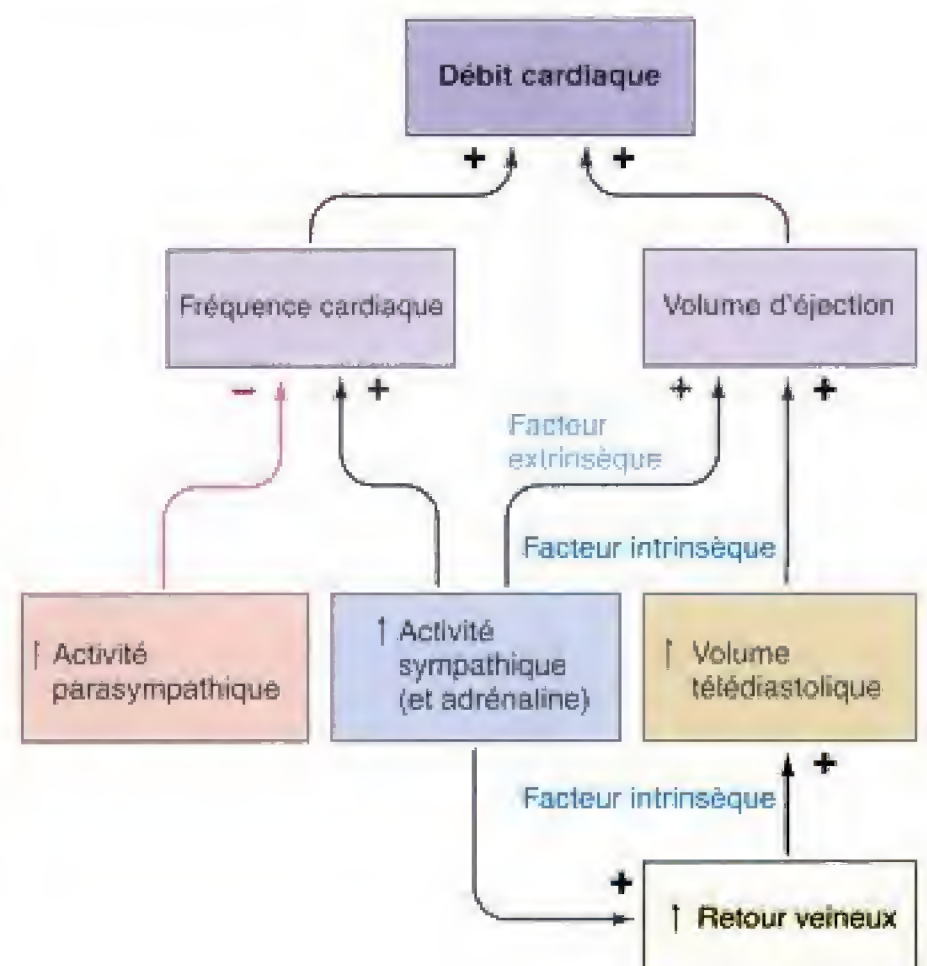
La gradation de la force contractile du cœur et du volume systolique est donc accomplie par : 1) le changement de longueur des cellules musculaires qui dépend de l'importance du remplissage ventriculaire avant la systole (facteur intrinsèque) et 2) la variation de la stimulation sympathique (facteur extrinsèque) (● figure 9-19). Le recrutement d'unités motrices et la sommation des secousses qui sont, en plus de la longueur de repos, les facteurs de gradation de la contraction du muscle squelettique, sont impossibles dans le cas du myocarde. La sommation des secousses est impossible du fait de la période réfractaire et le recrutement est impossible car les cellules musculaires du cœur forment un syncytium

fonctionnel et non pas des unités motrices activées individuellement.

Tous les facteurs dont dépend le débit cardiaque en agissant sur la fréquence et le volume systolique sont schématisés dans la ● figure 9-23. On note que l'augmentation du débit cardiaque causée par la stimulation sympathique est due à celle du volume systolique et de la fréquence cardiaque par exemple durant l'exercice physique quand les muscles squelettiques ont besoin d'un plus grand apport de sang riche en  $O_2$ .

● FIGURE 9-23

**Facteurs déterminant le débit cardiaque** Le débit cardiaque est égal au produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection. Cette figure est donc le composite de celles consacrées aux facteurs déterminant la fréquence cardiaque (● fig. 7-19) et le volume systolique (● fig. 7-20).





Envisageons maintenant pourquoi le cœur défaillant ne peut pas pomper suffisamment de sang avant d'exposer dans la dernière section du chapitre comment le muscle cardiaque est approvisionné.

## ■ La contractilité du cœur est réduite dans l'insuffisance cardiaque



Le terme d'insuffisance cardiaque fait référence à l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour assurer l'approvisionnement des tissus et l'enlèvement de leurs déchets. La défaillance peut être le fait de l'un des ventricules ou des deux. En cas de défaillance d'un ventricule, du sang s'accumule dans le réseau veineux d'amont (pulmonaire pour le ventricule droit, systémique pour le ventricule gauche). Il y a de multiples causes d'insuffisance cardiaque mais les deux plus communes sont : 1) la lésion du muscle cardiaque souvent liée à l'insuffisance d'apport de sang au myocarde (insuffisance coronaire) ; 2) l'excès prolongé de travail mécanique notamment du fait de l'augmentation chronique de la pression artérielle (dans les pays émergents les lésions des valves cardiaques secondaires à une infection à streptocoque, le rhumatisme articulaire aigu, ne sont pas rares alors qu'elles ont pratiquement disparu dans les pays du nord, NdT).

### DÉFAUT PRIMORDIAL DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

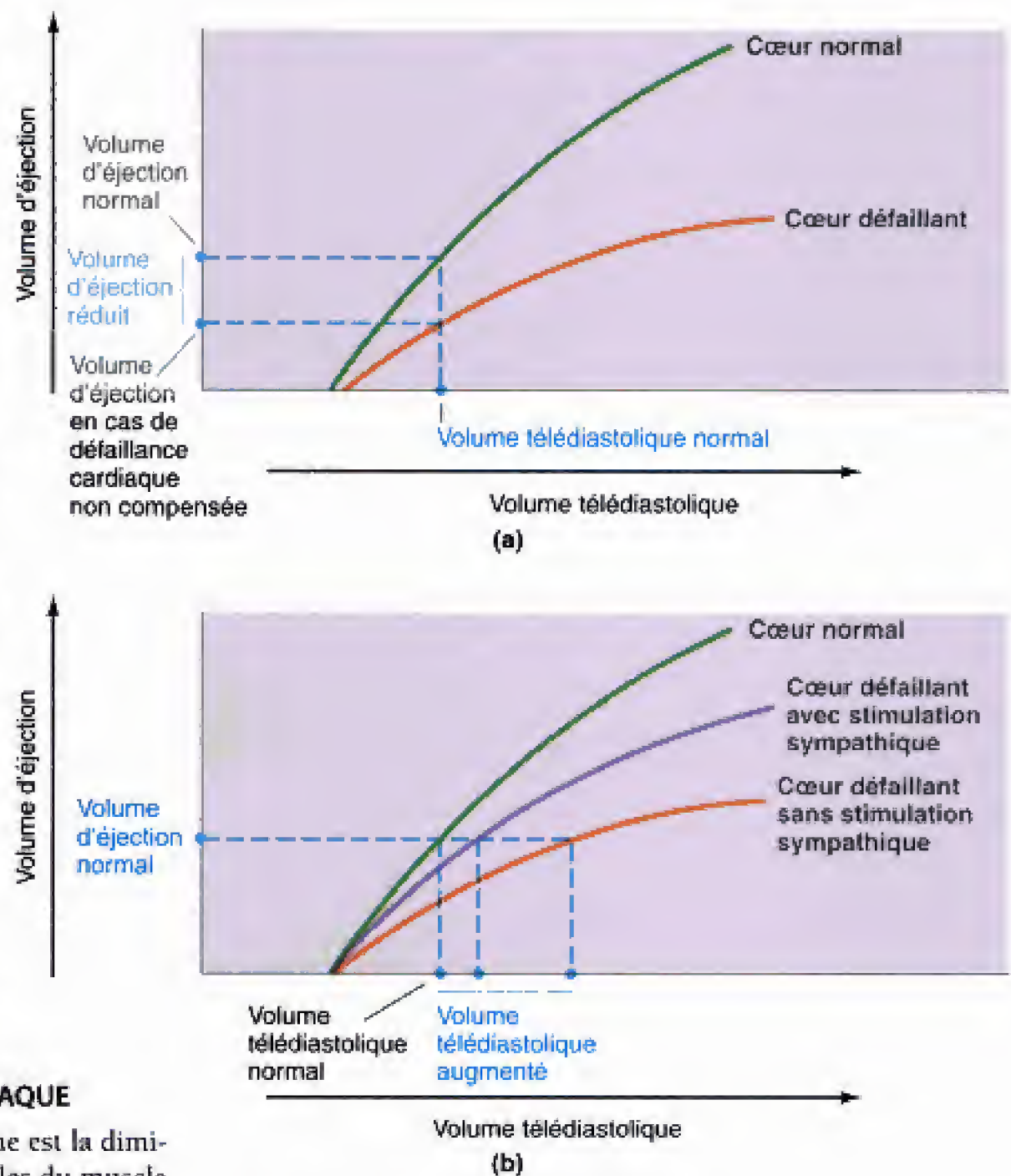
L'anomalie fondamentale de l'insuffisance cardiaque est la diminution de la contractilité, c'est-à-dire que les cellules du muscle cardiaque se contractent moins efficacement. La capacité intrinsèque du cœur de produire de la pression et d'éjecter le volume systolique est diminuée de sorte que la courbe de Frank-Starling est déplacée vers le bas et la droite (● figure 9-24a) ; en d'autres termes, à un volume télédiastolique donné correspond un volume systolique plus petit que normalement.

### MESURES COMPENSATRICES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Aux stades initiaux de l'insuffisance cardiaque, il y a deux mécanismes compensateurs qui contribuent à restaurer le volume systolique. Premièrement, il y a augmentation réflexe de la stimulation sympathique du cœur ce qui tend à améliorer la contractilité (● figure 9-24b). Mais cet effet compensateur s'atténue à la longue car le cœur répond de moins en moins à la stimulation sympathique. Deuxièmement, en cas de bas débit cardiaque il y a rétention d'eau et de sel par les reins pendant la formation de l'urine ce qui cause l'augmentation du volume sanguin circulant. L'augmentation du volume sanguin entraîne celle du volume télédiastolique ventriculaire, d'où un plus grand étirement télédiastolique des cellules musculaires du cœur ce qui aide le cœur défaillant à pomper un volume systolique normal (● figure 9-24b). Le cœur pompe bien le sang qui lui revient mais à une plus grande longueur des fibres musculaires.

### INSUFFISANCE CARDIAQUE DÉCOMPENSÉE

Du fait de la progression de l'insuffisance cardiaque et de la détérioration de la contractilité le cœur en arrive à ne plus pouvoir



● FIGURE 9-24

**Insuffisance cardiaque compensée.** a) Déplacement vers le bas et la droite de la courbe en cas de défaillance cardiaque. Du fait de la diminution de sa contractilité, le cœur défaillant pompe un plus petit volume d'éjection que le cœur normal à un même volume télédiastolique. b) Compensation de la défaillance cardiaque. La stimulation sympathique d'origine réflexe augmente la contractilité et déplace vers la gauche la courbe du cœur défaillant. L'augmentation du volume télédiastolique, conséquence de celle du volume sanguin, contribue à augmenter la contractilité du cœur défaillant. Sous l'effet de ces mécanismes de compensation, fonctionnant à une plus grande longueur des fibres musculaires, le cœur défaillant peut produire un volume d'éjection normal.

maintenir un volume systolique suffisant malgré les mécanismes compensateurs (il a du mal à pomper tout le sang qui lui revient). De compensée, l'insuffisance est devenue décompensée. À ce stade, les fibres du muscle cardiaque sont étirées au point d'opérer sur le segment descendant de la courbe pression-longueur. On distingue alors de façon très schématisée l'incapacité du cœur à pomper tout le sang qui lui revient ce qui cause l'accumulation du sang dans le réseau veineux d'aval (« backward failure ») et l'insuffisance du cœur à pomper suffisamment de



sang vers les tissus par suite de la diminution progressive du volume systolique (« forward failure »).

Les conséquences de l'insuffisance cardiaque gauche sont plus sérieuses que celles de l'insuffisance cardiaque droite. Dans l'insuffisance cardiaque gauche du sang s'accumule dans la circulation pulmonaire ce qui peut être cause d'œdème pulmonaire (accumulation de liquide extracellulaire dans le tissu pulmonaire) et entraver les échanges d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> entre l'air et le sang dans les poumons. En outre, l'une des conséquences les plus graves de la baisse du débit cardiaque est l'insuffisance d'apport de sang aux reins. Ceci limite les activités vitales des reins et entraîne la rétention d'eau et de sel qui contribue à augmenter le volume plasmatique mais aggrave la congestion veineuse. À ce stade, le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive a pour objectif de réduire la rétention d'eau et de sel en augmentant le débit d'urine et d'améliorer la contractilité cardiaque par des médicaments dits tonicardiaques comme la digitaline (À ces traitements classiques est venu s'ajouter l'emploi de médicaments dits vasodilatateurs. La stimulation sympathique est certes un mécanisme compensateur de l'insuffisance cardiaque. Mais en contrepartie elle cause la contraction diffuse du muscle lisse des petites artères périphériques de la circulation systémique et augmente fortement la résistance qui s'oppose à l'éjection du sang par le ventricule gauche ce qui est une surcharge de travail délétère. C'est en réduisant la résistance vasculaire systémique en faisant se relâcher le muscle lisse des petites artères systémiques que les médicaments vasodilatateurs sont bénéfiques ; ceci réduit en effet le travail de pompage demandé au ventricule défaillant, NdT).

## NUTRITION DU CŒUR

Le cœur tire l'énergie qui lui est nécessaire de l'apport d'O<sub>2</sub> et du métabolisme aérobie (cf. p. 30).

### ■ Le cœur reçoit par la circulation coronaire durant la diastole l'essentiel du sang qui lui est nécessaire

Bien que tout le sang passe dans le cœur ce n'est pas de celui qui circule dans ses cavités que le muscle cardiaque extrait l'O<sub>2</sub> et les nutriments dont il a besoin et ceci pour deux raisons. Premièrement, l'endocarde étanche ne laisse pas passer le sang des cavités vers le myocarde. Deuxièmement les parois sont trop épaisses pour que l'O<sub>2</sub> et les autres produits nécessaires atteignent les cellules individuelles par diffusion. Comme tous les organes, le cœur doit donc être irrigué par un réseau vasculaire systémique, la circulation coronaire. Les artères coronaires naissent de l'aorte juste au-dessus de la valve aortique (● figure 9-27, p. 268) et les veines coronaires débouchent dans l'oreillette droite.

C'est essentiellement pendant la diastole que le cœur reçoit du sang. En effet, le débit de sang dans la circulation coronaire est fortement réduit pendant la systole et ceci pour deux raisons. Premièrement, les vaisseaux coronaires situés dans l'épaisseur du myocarde, notamment dans la paroi du ventricule gauche, sont écrasés pendant la systole et, deuxièmement, les valvules aortiques ouvertes sont appliquées sur l'orifice des artères coronaires pendant l'éjection ventriculaire. C'est pour cela que près de 70 % du débit dans les artères coronaires a lieu pendant la diastole sous l'effet de la différence de pression entre

l'aorte et l'oreillette droite contemporaine du remplissage ventriculaire, le débit diminuant au fur et à mesure que la pression aortique baisse. Le temps disponible pour l'irrigation du cœur est donc limité, tout particulièrement quand la fréquence cardiaque est rapide et la diastole particulièrement courte. Alors même que la charge de travail du cœur est accrue, le temps disponible pour son approvisionnement en O<sub>2</sub> et nutriments par la circulation coronaire est réduit.

Cependant, le cœur reçoit normalement assez de sang pour couvrir ses besoins, même pendant l'exercice durant lequel le débit coronaire augmente jusqu'à cinq fois sa valeur au repos. Ceci est rendu possible essentiellement par la vasodilatation (augmentation de diamètre due au relâchement du muscle lisse de la paroi des vaisseaux) des artères coronaires ce qui facilite l'écoulement du sang, en particulier pendant la diastole. Le débit coronaire est asservi aux besoins en O<sub>2</sub> du cœur. Quand l'activité cardiaque augmente et que le cœur a besoin de plus d'O<sub>2</sub>, des facteurs chimiques locaux causent la vasodilatation coronaire ce qui permet l'apport de plus de sang riche en O<sub>2</sub> aux cellules musculaires de sorte que leur besoin accru en O<sub>2</sub> est couvert. Cet ajustement de l'apport aux besoins en O<sub>2</sub> est crucial parce que c'est par le métabolisme oxydatif que le muscle cardiaque obtient l'énergie qui lui est nécessaire ; en effet le métabolisme anaérobie ne produirait pas suffisamment d'ATP pour les besoins du cœur.

### ■ L'athérome des artères coronaires peut priver le cœur de l'O<sub>2</sub> indispensable



Il faut que le débit coronaire soit en permanence ajusté au besoin du cœur en O<sub>2</sub>. En cas de maladie coronaire le débit coronaire peut être dans l'impossibilité d'augmenter en proportion du besoin d'O<sub>2</sub>. Le terme de maladie coronaire désigne des altérations pathologiques de la paroi des vaisseaux coronaires dont la conséquence est la réduction du débit de sang qui y circule. Le débit coronaire peut être suffisant au repos mais insuffisant à l'occasion de l'exercice physique ou d'une situation stressante.

Les complications de la maladie coronaire font de celle-ci la plus importante cause de mortalité dans le monde occidental. La maladie coronaire est responsable d'ischémie du myocarde et peut être cause d'infarctus du myocarde par trois mécanismes que nous allons discuter tour à tour : (1) spasme important des artères coronaires ; (2) formation de plaques d'athérome et (3) thromboembolisme.

### SPASME VASCULAIRE

Le spasme vasculaire par suite d'une vasoconstriction anormale réduit transitoirement le diamètre des artères coronaires. Il est associé aux stades précoces de la maladie coronaire et est le plus souvent déclenché par le froid, l'exercice physique ou l'anxiété. Il est réversible et, en général, ne dure pas assez longtemps pour que le muscle cardiaque soit endommagé.

Quand il n'y a pas assez d'O<sub>2</sub> l'endothélium (la couche cellulaire qui tapisse les vaisseaux) produit du facteur d'activation plaquettaire (PAF) qui a de nombreux effets et dont le nom lui a été donné lors de sa découverte parce qu'il active les plaquettes. Parmi ces effets, le PAF une fois libéré par l'endothélium diffuse dans le muscle lisse sous-jacent et en cause la contraction ce qui peut être cause de spasme vasculaire.



## DÉVELOPPEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE

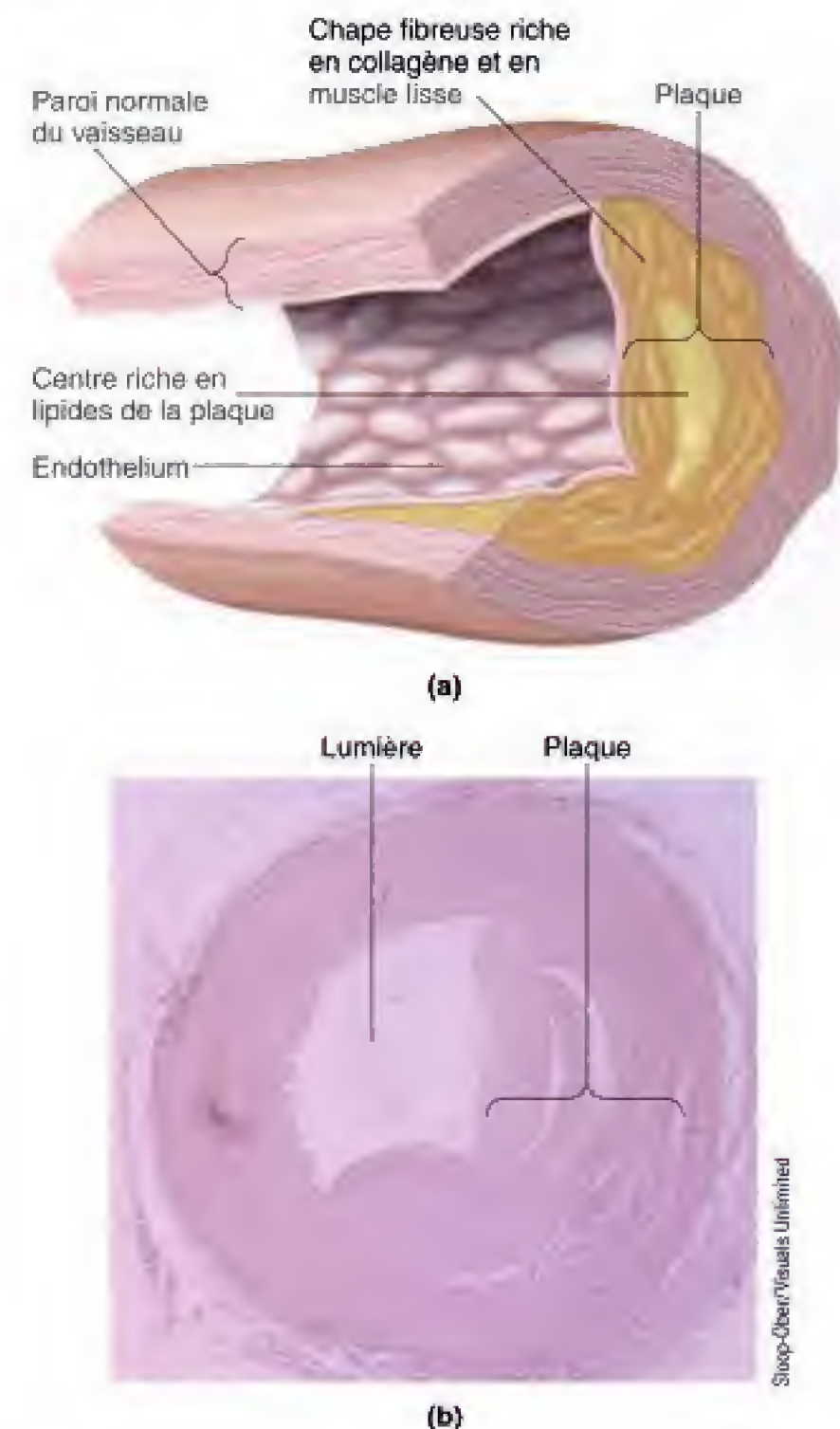
L'athérosclérose est une maladie dégénérative des artères qui entraîne à la longue leur obstruction partielle ou totale. L'athérosclérose est caractérisée par la formation de plaques en-dessous de l'endothélium dans la paroi des artères. La plaque d'athérome est faite d'un centre riche en lipides entouré de muscle lisse anormalement abondant recouvert par une couche de tissu conjonctif riche en collagène. Au cours de sa formation, la plaque bombe dans la lumière du vaisseau (● figure 9-25).

Bien qu'il y ait encore des facteurs mal connus, on a au cours des dernières années élucidé la suite complexe d'événements responsables du développement de l'athérosclérose.

1. On pense que le stade initial est une lésion de la paroi vasculaire qui déclenche une *réponse inflammatoire* qui met en place les acteurs de la formation de la plaque. Normalement, l'inflam-

### ● FIGURE 9-25

Plaques d'athérome. a) représentation schématique des constituants de la plaque. b) Microphotographie d'une plaque importante dans une artère coronaire.



mation est un phénomène protecteur qui lutte contre l'infection et favorise la réparation tissulaire (cf. p. 330). Cependant si la lésion de la paroi vasculaire perdure, une inflammation silencieuse persistante pendant des décennies peut entraîner la formation insidieuse de la plaque et la maladie coronaire. On pense que de nombreux facteurs sont capables de mettre en route l'inflammation vasculaire : le cholestérol oxydé, les radicaux libres, l'hypertension artérielle, l'homocystéine, des substances chimiques produites par les cellules adipeuses, ou même des bactéries ou des virus. (Pour plus d'informations sur le rôle du cholestérol et d'autres facteurs, consulter l'encadré ■ En plus de l'essentiel, pp. 268-269).

2. Typiquement, le stade initial de l'athérosclérose est l'accumulation en-dessous de l'endothélium de *lipoprotéines de faible densité (LDL)*, le soi-disant « mauvais cholestérol », combiné à une protéine de transport. Au cours de son accumulation, le cholestérol est oxydé essentiellement par des déchets oxydants produits par les cellules de la paroi vasculaire. Ces déchets sont des *radicaux libres* déficients en électrons et extrêmement réactifs. Les vitamines antioxydantes qui préviennent l'oxydation des LDL, comme la *vitamine E*, la *vitamine C* et le *carotène bêta*, pourraient ralentir la formation des plaques.

3. En réponse à la présence de LDL oxydés ou d'autres facteurs irritants, les cellules endothéliales produisent des substances chimiques qui attirent des monocytes, qui sont une variété de globules blancs du sang. Ces cellules immunitaires déclenchent la réponse inflammatoire.

4. Après avoir quitté le sang et avoir gagné la paroi des vaisseaux, les monocytes s'installent sur place, grossissent et deviennent de grosses cellules phagocytaires appelées *macrophages*. Les macrophages phagocytent (cf. p. 25) les LDL oxydés jusqu'à devenir des cellules d'aspect spumeux en microscopie optique, les *cellules spumeuses*, bourrées de gouttelettes de graisses qui s'accumulent sous l'endothélium formant des stries lipidiques visibles qui sont le stade initial de la plaque.

5. Le stade le plus précoce de la formation de la plaque est donc l'accumulation sous l'endothélium d'un dépôt riche en cholestérol. La maladie progresse avec la migration de cellules du muscle lisse de la paroi qui prennent position entre le dépôt lipidique et l'endothélium. Cette migration est due à des facteurs chimiques produits au site de l'inflammation. À leur nouvel emplacement, les cellules de muscle lisse prolifèrent et constituent avec le dépôt de lipides la plaque en cours de formation.

6. En continuant à se développer, la plaque fait saillie dans la lumière du vaisseau et en réduit le diamètre.

7. Les LDL oxydés contribuent à la réduction du diamètre du vaisseau en s'opposant à la libération de *monoxyde d'azote*, un messager chimique d'action locale qui relâche le muscle lisse vasculaire. Ce relâchement est cause de *vasodilatation*. À cause de la production réduite de monoxyde d'azote, les vaisseaux endommagés par une plaque ne peuvent pas se dilater normalement.

8. Une plaque épaisse s'oppose à la nutrition des cellules situées dans la paroi artérielle ce qui cause leur dégénérescence. La zone atteinte est envahie par des *fibroblastes* (cellules cicatricielles) qui forment une couche de tissu conjonctif au-dessus de la plaque. (Le terme sclérose vient du grec *sklêros*, dur et signifie l'induration pathologique d'un tissu due à la prolifération de tissu conjonctif avec formation excessive de collagène d'où le terme d'athérosclérose)



## THROMBOEMBOLISME ET AUTRES COMPLICATIONS DE L'ATHÉROSCLÉROSE

L'athérosclérose touche toutes les artères de l'organisme mais ses conséquences les plus sérieuses sont dues aux lésions des vaisseaux cérébraux et coronaires. L'atteinte des vaisseaux cérébraux est la cause essentielle des accidents vasculaires cérébraux (attaques en langage courant) et celle des artères coronaires est cause d'ischémie myocardique et de ses conséquences.

- **Angine de poitrine.** La progression des plaques d'athérome réduit peu à peu le calibre des artères coronaires et le débit coronaire, d'où la survenue d'épisodes transitoires d'ischémie du myocarde quand le débit coronaire ne peut pas augmenter en proportion du besoin en  $O_2$  du myocarde. On ne « sent » pas normalement son cœur mais l'ischémie du myocarde est accompagnée d'une douleur particulière appelée **angine de poitrine** (angor pectoris ou angor tout court), douleur rétrosternale irradiant souvent vers l'épaule gauche ou la mâchoire inférieure. La douleur d'angine de poitrine se produit quand l'apport de sang coronaire est insuffisant par rapport au besoin en  $O_2$  du myocarde, notamment au cours de l'exercice ou d'une situation stressante. L'angine de poitrine est habituellement de brève durée, disparaissant en quelques minutes après l'arrêt de l'exercice ou après prise d'un médicament comme la **nitroglycérine** qui cause la vasodilatation en étant convertie en monoxyde d'azote qui relâche le muscle lisse. Dans certains cas l'angine de poitrine a lieu au repos ; il peut alors s'agir d'un spasme vasculaire (contraction excessive du muscle lisse de la paroi artérielle réduisant le calibre du vaisseau) qui se produit souvent au niveau d'une plaque d'athérome.

- **Thromboembolisme.** Au cours de sa croissance la plaque d'athérome peut détruire l'endothélium qui la recouvre. Ceci met à nu les constituants de la plaque notamment le collagène du tissu conjonctif. Les cellules spumeuses produisent des substances chimiques qui fragilisent la couverture conjonctive de la plaque en clivant les fibres collagènes du tissu conjonctif. On considère que les plaques ayant une épaisse couverture de tissu

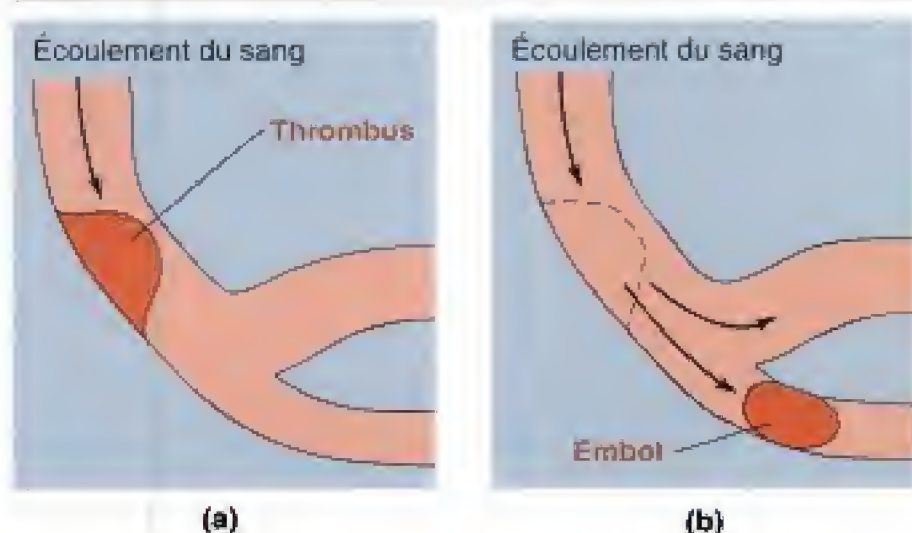
conjonctif sont stables et ont peu tendance à s'ulcérer tandis que celles dont la couche conjonctive est mince s'ulcèrent plus facilement ce qui déclenche la formation de caillots.

Les plaquettes (cellules sanguines intervenant dans la coagulation du sang et la formation normale du caillot) n'adhèrent pas normalement à l'endothélium mais adhèrent et sont activées au contact du collagène ce qui cause la formation d'un caillot local. En outre les cellules spumeuses produisent un puissant facteur de coagulation. Un tel caillot formé sur place et adhérent à la paroi du vaisseau est appelé un **thrombus**. Le thrombus peut grossir et finir par obstruer localement le vaisseau ou se détacher sous l'effet du courant sanguin devenant un **embol** qui peut aller obstruer un plus petit vaisseau en aval (● figure 9-26). Cette complication thromboembolique de l'athérome peut entraîner l'occlusion progressive ou brutale d'une artère coronaire (ou d'un vaisseau dans un autre réseau vasculaire).

- **Infarctus du myocarde.** L'obstruction complète d'une artère coronaire entraîne par suite du défaut d'apport sanguin la mort du tissu irrigué à l'état normal par cette artère, ce qui entraîne un infarctus du myocarde à moins que la région ne reçoive du sang à partir des zones voisines, à partir de vaisseaux voisins.

Parfois la zone située en aval de l'occlusion vasculaire reçoit du sang par plus d'une seule voie. La **circulation collatérale** est faite de petits vaisseaux anastomosés avec ceux du territoire ischémique et revascularisant celui-ci. Ces vaisseaux de suppléance ne se développent pas d'un seul coup au moment de l'obstruction soudaine d'une artère coronaire, mais peuvent être salvateurs s'ils préexistent à celle-ci. De telles voies vasculaires collatérales peuvent se développer pendant que progresse l'obstruction artérielle par l'athérosclérose ; ce développement pourrait être favorisé par la pratique régulière d'exercices physiques aérobie.

En l'absence de circulation collatérale, l'étendue de la zone endommagée au cours d'un infarctus du myocarde dépend de la taille de l'artère bouchée. Plus elle est grosse, plus la zone privée d'apport de sang est étendue. Ceci est illustré par la ● figure 9-



● FIGURE 9-26

Conséquences d'un thrombus et d'un embol. a) Un thrombus peut grossir progressivement sur place et finalement boucher complètement le vaisseau. b) Un thrombus peut se détacher devenant un embol qui peut boucher un plus petit vaisseau en aval. c) Vue au microscope électronique à balayage d'un vaisseau complètement obstrué par une lésion thrombo-embolique.



La cause de l'athérome n'est pas encore totalement élucidée. Certains facteurs de risque sont associés à une plus grande incidence d'athérome et de maladie coronaire. Parmi eux il y a la prédisposition génétique, l'obésité, l'âge avancé, le tabagisme, l'hypertension artérielle, la sédentarité, la forte concentration de protéine C-réactive et d'homocystéine et, ce qui a la plus grande notoriété, l'augmentation du cholestérol dans le sang.

## Sources du cholestérol

Le cholestérol de l'organisme a une double origine (1) le cholestérol des aliments notamment du jaune d'œuf, de la viande rouge et du beurre qui en sont particulièrement riches (les graisses animales contiennent du cholestérol mais pas les graisses végétales) ; (2) le cholestérol synthétisé dans des cellules notamment celles du foie.

## « Bon » et « mauvais » cholestérol

En réalité, ce qui est important pour le risque d'athérome des artères coronaires n'est pas la concentration du cholestérol total dans le sang mais la quantité du cholestérol lié à différentes protéines de transport. Le cholestérol étant un lipide est peu soluble dans le plasma sanguin. L'essentiel du cholestérol circule dans le sang lié à des protéines de transport spécifiques sous la forme de lipoprotéines hydrosolubles. Le nom des trois grandes classes de lipoprotéines vient de l'importance de leur charge en lipides : (1) Lipoprotéines de haute densité (HDL) qui contiennent le plus de protéines et le moins de cholestérol ; (2) Lipoprotéines de faible densité (LDL) qui contiennent moins de protéines et plus de cholestérol ; (3) Lipoprotéines de très faible densité (VLDL) qui contiennent le moins de protéines et le plus de lipides qui sont, dans

ce cas, des graisses neutres et non pas du cholestérol.

Le cholestérol des LDL a été nommé « mauvais » cholestérol car il est apporté par les LDL aux cellules y compris celles qui tapissent les vaisseaux sanguins. La tendance à l'athérome augmente avec la concentration de LDL. La présence de LDL oxydées est un facteur déclenchant important du processus inflammatoire qui aboutit à la formation de plaques d'athérome (cf. p. 266).

Par contre, le cholestérol porté par les HDL a reçu le surnom de « bon » cholestérol car les HDL transportent le cholestérol des cellules vers le foie par lequel il est partiellement éliminé hors de l'organisme. Non seulement les HDL contribuent à éliminer le cholestérol des tissus, mais il a aussi un rôle protecteur en s'opposant à l'oxydation des LDL. Il y a une corrélation inverse entre le risque d'athérome et la concentration des HDL dans le sang ; en d'autres termes, une forte concentration de HDL va de pair avec une faible incidence de maladie athéromateuse des coronaires.

D'autres facteurs, dont on sait qu'ils jouent sur le risque d'athérome ont un lien avec la concentration d'HDL. Par exemple le tabagisme fait baisser les HDL tandis que l'exercice physique régulier les augmente.

## Capture de cholestérol par les cellules

À l'inverse de la plupart des lipides, le cholestérol n'est pas un métabolite énergétique des cellules. C'est par contre un composant essentiel de la membrane cellulaire. En outre le cholestérol est dans certaines cellules spécialisées le précurseur de produits de sécrétion comme les hormones stéroïdes et les sels biliaires. Certes, la plupart des cellules peuvent synthétiser une partie du cholestérol qui entre dans la composition de leur membrane, mais elles

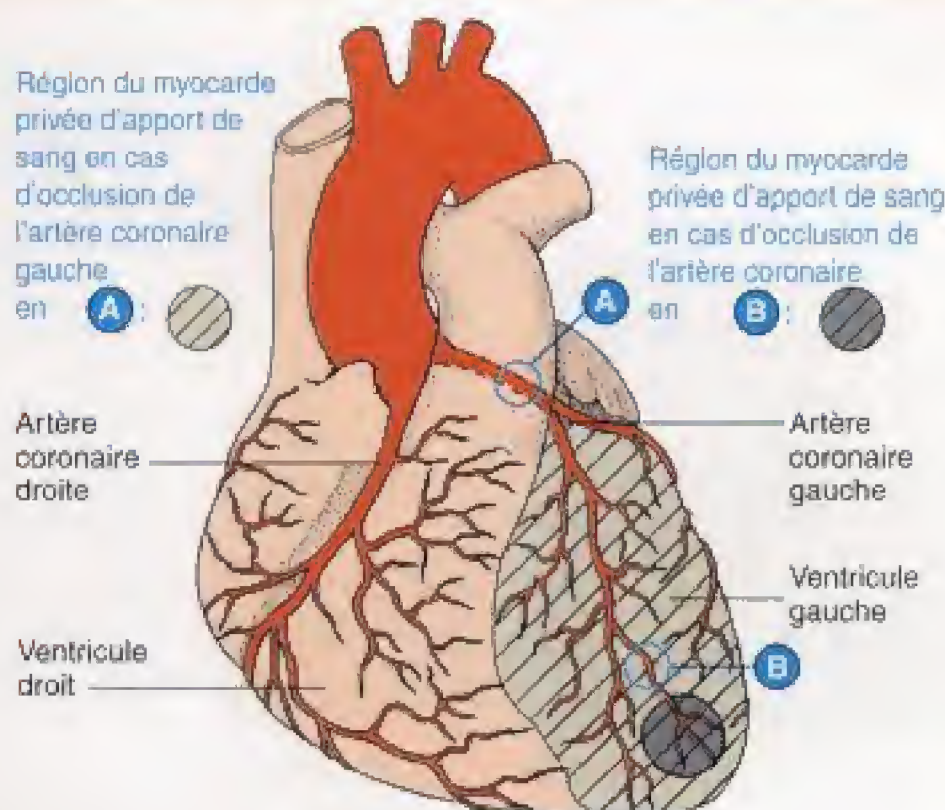
le font en quantité insuffisante et ont, par conséquent, besoin du cholestérol apporté par le sang.

Pour capter le cholestérol les cellules synthétisent des récepteurs spécifiques des LDL et les insèrent dans leur membrane. Quand une particule de LDL se lie à un récepteur membranaire spécifique, elle est internalisée par endocytose (cf. p. 25). Une fois dans la cellule, des enzymes lysosomiaux scindent les LDL libérant ainsi le cholestérol qui devient disponible pour la synthèse de nouvelles membranes. Le récepteur des LDL, qui est lui aussi libéré dans la cellule, est recyclé et regagne la membrane cellulaire.

Si trop de cholestérol libre s'accumule dans la cellule, il y a interruption de la synthèse des récepteurs des LDL (de sorte que la cellule capte moins de cholestérol) et de la synthèse de cholestérol par la cellule elle-même (de sorte qu'il y en a moins de formé). Par contre en cas de manque de cholestérol, la cellule produit plus de récepteurs des LDL de sorte qu'elle peut capter plus de cholestérol du sang.

## Régulation de la concentration du cholestérol dans le sang et métabolisme du cholestérol

La persistance de l'apport par le sang de cholestérol aux cellules repose sur l'interaction entre le cholestérol des aliments et le cholestérol synthétisé par le foie. Quand l'apport alimentaire de cholestérol augmente, sa synthèse hépatique (par le foie) est arrêtée car le cholestérol du sang a une action inhibitrice directe sur un enzyme hépatique crucial pour cette synthèse. Ainsi, plus il y a de cholestérol ingéré, moins le foie n'en produit. Inversement, si l'apport alimentaire de cholestérol diminue, le foie en produit plus car son effet inhibiteur sur l'enzyme crucial de sa synthèse



27 ; l'obstruction en A cause une lésion plus étendue que l'occlusion en B. Comme il y a seulement deux gros troncs coronaires, droit et gauche, l'occlusion de l'un d'eux entraîne une lésion considérable. L'occlusion du tronc de l'artère coronaire gauche est la plus désastreuse car elle irrigue jusqu'à 85 % du myocarde, notamment la quasi totalité du ventricule gauche. L'évolution de l'infarctus du myocarde a quatre issues possibles : mort immédiate, mort retardée, guérison sans séquelles fonctionnelles, ou guérison avec anomalies fonctionnelles résiduelles (▲ tableau 9-4).

● FIGURE 9-27

Étendue des lésions du myocarde selon la taille de l'artère coronaire occluse



est supprimé. C'est ainsi que la concentration de cholestérol reste relativement stable en dépit des variations de son apport alimentaire. Il est donc difficile de faire baisser fortement le cholestérol sanguin en réduisant l'apport alimentaire.

Les HDL apportent le cholestérol au foie. Celui-ci sécrète dans la bile du cholestérol et des dérivés de celui-ci, les sels biliaires. La bile arrive dans la lumière de l'intestin où les sels biliaires participent à la digestion. La plus grande partie du cholestérol et des sels biliaires sont ensuite réabsorbés et recyclés dans le foie. Cependant la fraction du cholestérol et des sels biliaires qui échappe à l'absorption est éliminée hors de l'organisme dans les fèces.

Le foie a donc une responsabilité primordiale dans la détermination de la concentration dans le sang du cholestérol total et les effets respectifs du LDL et des HDL déterminent le trafic du cholestérol entre le foie et les autres tissus. Quand ces mécanismes sont altérés, la concentration du cholestérol peut l'être de sorte que cela peut exercer une influence se superposant à la prédisposition du sujet à l'athérome.

Les variations de l'apport alimentaire de cholestérol peuvent modifier la concentration dans le sang du cholestérol total en agissant sur tel ou tel facteur de l'équilibre du cholestérol. L'ingestion d'acides gras saturés tend à faire monter le cholestérol dans le sang car ils stimulent la synthèse du cholestérol et s'opposent à sa transformation en sels biliaires. Par contre, l'ingestion d'acides gras désaturés, qui sont prédominants dans les végétaux, tend à faire baisser le cholestérol dans le sang en stimulant son élimination et celles des sels biliaires qui en dérivent dans les fèces.

### Facteurs de risques autres que le cholestérol

En dépit de la forte liaison existant entre le cholestérol et la maladie coronaire, plus de la moitié des sujets qui en sont atteints n'a pas d'anomalies du cholestérol et pas d'autres facteurs de risque indiscutables. Il y a donc, à coup sûr, d'autres facteurs responsables du développement de la maladie coronaire chez ces sujets, facteurs qui peuvent également contribuer à la constitution de lésions athéromateuses chez des sujets dont la concentration du cholestérol dans le sang est, en elle-même, un facteur de risque. On trouvera ci-dessous certains de ces autres facteurs de risque.

- L'augmentation de la concentration dans le sang d'un acide aminé, l'homocystéine a été mise en cause récemment en tant que facteur de prédiction de maladie coronaire indépendamment du cholestérol. L'homocystéine est formée au cours du métabolisme d'un autre acide aminé essentiel, la méthionine. Certains chercheurs pensent que l'homocystéine contribue à l'athérome en favorisant la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire qui est une étape précoce du développement de la réduction de la lumière des vaisseaux atteints. En outre, il est probable que les cellules endothéliales soient lésées par l'homocystéine et que celle-ci favorise l'oxydation des LDL, deux phénomènes capables de contribuer à la formation des plaques d'athérome. Trois vitamines, l'acide folique, la vitamine B6 et la vitamine B12, ont un rôle clé dans les mécanismes qui débarrassent le sang de l'homocystéine. Ces trois vitamines sont donc indispensables pour maintenir la concentra-

tion d'homocystéine dans le sang à un niveau dépourvu de danger.

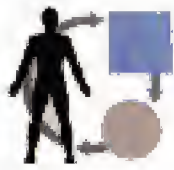
- Un argument en faveur du rôle de l'inflammation dans la formation des plaques d'athérome est l'augmentation du risque de maladie coronaire chez les sujets ayant une forte concentration dans le sang de protéine C-réactive, un marqueur sanguin de l'inflammation. Les résultats d'une étude sont que le risque de faire une maladie coronaire dans les dix années suivantes est trois fois plus grand chez les sujets ayant une forte concentration de protéine C-réactive dans le sang que chez ceux chez qui elle est basse. Du fait du rôle de l'inflammation dans le développement de l'athérome, les médicaments anti-inflammatoires comme l'aspirine contribuent à la prévention de l'infarctus du myocarde. Cet effet préventif tient aussi aux propriétés anticoagulantes de l'aspirine.
- Il y a de plus en plus d'arguments en faveur de la responsabilité d'une infection sous-jacente dans bon nombre de cas de maladie athéromateuse. Parmi les principaux suspects, il y a *chlamydia pneumoniae*, le virus de l'herpès et les bactéries gingivales (des gencives). Évidemment, si le lien entre infection et maladie coronaire était confirmé, un traitement antibiotique (ou antiviral) pourrait être ajouté aux mesures préventives contre cette affection. On voit donc que les relations entre l'athérome, le cholestérol et d'autres facteurs sont loin d'être évidentes. Beaucoup de recherches sont en cours à cause de la très forte incidence et des conséquences potentiellement fatales de la maladie athéromateuse.

**TABLEAU 9-4**

Évolution possible de l'infarctus du myocarde (crise cardiaque)

| MORT IMMÉDIATE                                                                                                                                                                                                                             | MORT DIFFÉRÉE<br>LIÉE À DES COMPLICATIONS                                                                                                                                | RÉCUPÉRATION<br>FONCTIONNELLE COMPLÈTE                                                                                                                 | RÉCUPÉRATION<br>AVEC SÉQUELLES FONCTIONNELLES                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insuffisance cardiaque aiguë par incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour les besoins des tissus<br>Fibrillation ventriculaire fatale par suite d'une lésion du tissu de conduction spécialisée ou du manque d O <sub>2</sub> | Rupture de la région lésée de la paroi ventriculaire<br>Insuffisance cardiaque congestive progressive liée à l'incapacité du cœur de pomper tout le sang qui lui revient | Formation d'une cicatrice solide à la place de la région atteinte et hypertrophie du tissu contractile restant compensant la perte de muscle cardiaque | Persistance d'anomalies fonctionnelles telles que la bradycardie ou un trouble de la conduction par suite de lésions irréversibles du tissu de conduction ou du tissu auto-rythmique |





## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

La survie dépend de l'apport continu d'approvisionnement aux cellules de l'organisme et de l'enlèvement des déchets qu'elles produisent. De plus des messagers chimiques, les hormones, doivent être transportés de leur lieu de production vers celui où ils agissent et où ils influencent de nombreuses activités dont le plus grand nombre contribue au maintien de la stabilité du milieu intérieur.

C'est en tant que système de transport de matière dans l'organisme que l'appareil circulatoire contribue à l'homéostasie. Il assure le transport rapide de matériaux d'un point à l'autre de l'organisme. S'il n'existait pas, les matériaux indispensables aux activités vitales n'arriveraient pas assez vite à leur destination. Il faudrait, par exemple, des mois pour que l'O<sub>2</sub> diffuse de la surface de l'organisme vers les organes profonds alors qu'il suffit de quelques secondes pour que l'O<sub>2</sub> et d'autres substances gagnent les tissus grâce à l'efficacité de la pompe cardiaque.

Le cœur est une pompe à deux corps grâce à laquelle le sang circule en permanence des poumons, où l'O<sub>2</sub> est prélevé dans l'environnement, aux tissus qui l'utilisent dans des réactions

chimiques productrices d'énergie. Au cours de son passage dans les tissus, d'autres substances que l'O<sub>2</sub> sont échangées entre le sang et les cellules. Par exemple, le sang qui perfuse l'intestin grêle s'enrichit en nutriments absorbés et ceux-ci sont captés par les tissus au passage du sang.

Le cœur, qui est responsable de la circulation du sang vitale pour tous les organes, est capable de fonctionner de façon quasi autonome. Il se contracte automatiquement grâce à des modifications très soigneusement orchestrées des perméabilités ioniques. Des facteurs locaux sont responsables de l'ajustement aux besoins du muscle cardiaque de l'apport de sang au myocarde par ses artères nourricières. De plus le cœur dispose de moyens intrinsèques pour modifier sa force de contraction en fonction de la quantité de sang qui lui revient. Toutefois le cœur ne fonctionne pas de façon complètement autonome. Il est innervé par le système nerveux autonome et est soumis à l'influence d'une hormone, l'adrénaline, qui tous deux modifient la fréquence et l'activité contractile du cœur en fonction des besoins d'apport de sang à l'organisme. Comme dans le cas des cellules de tous les autres tissus, celles du cœur ont besoin pour leur survie et leur fonctionnement d'un environnement stable auquel contribue l'ensemble des autres appareils et systèmes de l'organisme.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 241-242)

- L'appareil circulatoire est le système de transport de l'organisme
- Les trois constituants de l'appareil circulatoire sont le cœur (la pompe), les vaisseaux sanguins (les voies de circulation) et le sang (le moyen de transport).

### Données anatomiques (pp. 242-246)

- Le cœur est une pompe à deux corps qui fournit l'énergie nécessaire à l'écoulement du sang dans les circulations pulmonaire et systémique (cf. figures 9-1 et 9-2).
- Il y a quatre cavités cardiaques ; chaque côté du cœur est constitué par une oreillette, par où arrive le sang des veines qui y débouchent, et un ventricule ou chambre de chasse du sang vers l'artère qui en part (cf. figures 9-2 et 9-4).
- Quatre valves cardiaques forcent le sang à circuler dans le bon sens et s'opposent à son reflux (cf. figures 9-3 et 9-4).
- La contraction des faisceaux spiralés et circulaires de cellules musculaires et le fait que le muscle des oreillettes d'une part et celui des ventricules d'autre part forment chacun un syncytium fonctionnel, sont responsables du fait que la contraction se fait en bloc (cf. figure 9-5).

### Activité électrique du cœur (pp. 246-255)

- L'excitation du cœur est automatique et donne naissance spontanément à sa contraction périodique
- Un pour cent des cellules du muscle cardiaque sont autorythmiques ; elles ne se contractent pas mais ont pour spécialité de donner naissance et de propager le potentiel d'action ; elles ont un potentiel de pacemaker qui se rapproche lentement du seuil (cf. figure 9-6). Les 99 % restants sont des cellules contractiles dont la contraction est déclenchée par le potentiel d'action propagé à partir des cellules pacemaker.

- L'activité électrique du cœur naît dans le nœud sinusal, qui est le pacemaker normal du cœur parce que c'est là que la dépolarisation spontanée des cellules jusqu'au seuil est la plus rapide (cf. tableau 9-1 et figures 9-7 et 9-8).
- Le potentiel d'action produit se propage rapidement à toutes les oreillettes essentiellement en passant de cellule à cellule par des jonctions communicantes, plus accessoirement par des voies de conduction spécialisées (cf. figure 9-9).
- L'impulsion électrique passe des oreillettes aux ventricules à travers le nœud auriculo-ventriculaire qui est le seul point de contact électrique entre les oreillettes et les ventricules. Dans le nœud auriculo-ventriculaire, la conduction est légèrement retardée de sorte que la contraction des oreillettes est achevée un peu avant que ne commence celle des ventricules ce qui contribue au remplissage de ceux-ci (cf. figures 9-7 et 9-9).
- L'activité électrique suit ensuite le faisceau de His qui longe le septum interventriculaire puis ses branches et les fibres de Purkinje qui la transmettent à tout le muscle des ventricules. Le reste des cellules musculaires est activé par l'intermédiaire de jonctions communicantes (cf. figures 9-7 et 9-9).
- Au total, les oreillettes se contractent en masse suivies peu de temps après par les ventricules qui se contractent de façon synchronisée.
- Le potentiel d'action des cellules contractiles du cœur, cellules des ventricules plus particulièrement, a un long plateau de potentiel positif responsable de la longue durée de la contraction qui favorise l'éjection du sang. Le plateau est essentiellement dû à l'ouverture de canaux Ca<sup>2+</sup> lents (cf. figure 9-10).
- Du fait qu'une longue période réfractaire va de pair avec le long plateau de potentiel, le téτανos cardiaque est impossible ce qui



garantit l'alternance de contraction et de relâchement indispensable pour le pompage du sang (cf. figure 9-12).

- On peut suivre la progression de l'activité électrique du cœur en enregistrant les courants auxquels elle donne naissance transmis à la surface du corps. C'est l'électrocardiogramme qui fournit des renseignements utiles sur l'état du cœur (cf. figures 9-13 à 9-15).

#### Événements mécaniques du cycle cardiaque (pp. 255-259) (cf. figure 9-16)

- Le cycle cardiaque comporte trois événements importants :
  1. La production automatique de l'activité électrique par le cœur avec alternance de dépolarisation et de repolarisation.
  2. L'activité mécanique faite de l'alternance de systole (contraction et vidage) et de diastole (relâchement et remplissage) déclenchées par les événements électriques.
  3. L'écoulement à sens unique du sang à travers les cavités cardiaques grâce à l'ouverture et à la fermeture des valves sous l'effet des différences de pression dues à l'activité mécanique.
- La fermeture des valves est à l'origine des deux bruits normaux du cœur. Le premier correspond à la fermeture des valves auriculo-ventriculaires (AV) et signale le début de la systole des ventricules ; le second est dû à la fermeture des valves aortique et pulmonaire au début de la diastole ventriculaire.
- La pression dans l'oreillette reste basse et varie peu (de 0 à 8 mm Hg normalement) au cours du cycle. La pression aortique reste constamment haute (allant normalement de 120 à 80 mm Hg pendant la systole et la diastole, respectivement). La pression intraventriculaire varie beaucoup ; elle est un peu plus basse que dans l'oreillette pendant la diastole, ce qui fait s'ouvrir la valve AV et permet le remplissage du ventricule, et elle est un peu supérieure à la pression aortique pendant la première partie de la systole, ce qui force la valve aortique à s'ouvrir et est responsable de l'éjection rapide. La pression du ventricule gauche varie donc au repos entre 0 environ durant la diastole et 120 mm Hg durant la systole.
- Le volume télédiastolique est le volume de sang contenu dans le ventricule une fois son remplissage terminé à la fin de la dias-

tole. Le volume téléstolique est le volume de sang restant dans le ventricule à la fin de l'éjection. Le volume systolique est le volume de sang pompé hors de chacun des ventricules à chaque battement ; c'est la différence entre les deux précédents.

#### Débit cardiaque et son contrôle (pp. 259-265)

- Le débit cardiaque est le volume de sang pompé par chacun des ventricules par minute. Il est égal au produit du volume systolique par la fréquence cardiaque (cf. figures 9-18, 9-19 et 9-23).
- La fréquence cardiaque dépend de l'influence exercée par le sympathique et le parasympathique sur le nœud sinusal. Le sympathique accélère le cœur, le parasympathique le ralentit (cf. tableau 9-3 et figure 9-18).
- Le volume d'éjection systolique dépend : 1) de l'importance du remplissage des ventricules, un plus grand volume télédiastolique augmentant le volume d'éjection systolique par le biais de la relation force-longueur des cellules musculaires des ventricules (contrôle intrinsèque), et 2) de l'importance de l'activité sympathique, la stimulation sympathique augmentant la contractilité ce qui signifie que la force de contraction et le volume systolique sont augmentés à un volume télédiastolique donné (contrôle extrinsèque) (cf. figures 9-19 à 9-22).

#### Nutrition du cœur (pp. 265-268)

- Le cœur est approvisionné en  $O_2$  et nutriments par le sang circulant dans la circulation coronaire et non pas par celui qui circule dans les cavités cardiaques.
- La plus grande partie du débit coronaire a lieu durant la diastole ventriculaire parce que les vaisseaux coronaires sont comprimés par le myocarde ventriculaire contracté pendant la systole.
- Le débit coronaire est normalement asservi aux besoins du cœur en  $O_2$ .
- Le débit coronaire peut être réduit par le développement de plaques d'athérosclérose qui peuvent être cause de maladie ischémique du cœur dont la gravité va de la douleur passagère contemporaine de l'exercice physique à l'infarctus du myocarde mortel (cf. tableau 9-4 et figures 9-25 à 9-27).

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (Réponses p. A-41)

1. Les cellules cardiaques adjacentes sont unies bout à bout par des structures spécialisées appelées \_\_\_\_\_ qui comportent deux types de jonction entre les membranes : les \_\_\_\_\_ et les \_\_\_\_\_.
2. On appelle \_\_\_\_\_ une fréquence cardiaque trop lente et \_\_\_\_\_ une fréquence trop rapide.
3. Vrai ou faux. Le ventricule gauche est une pompe plus puissante que le droit car les tissus ont besoin de recevoir plus de sang que les poumons.
4. Vrai ou faux. Le cœur est situé du côté gauche de la cage thoracique.
5. Vrai ou faux. Le nœud auriculo-ventriculaire et le tronc commun du faisceau de His sont le seul point de contact électrique entre les oreillettes et les ventricules.
6. Vrai ou faux. Les oreillettes et les ventricules sont des syncytiums fonctionnels distincts.
7. Parmi les séquences suivantes laquelle est la bonne séquence d'excitation du cœur.

- a. nœud sinusal → nœud AV → myocarde des oreillettes → faisceau de His → fibres de Purkinje → myocarde ventriculaire
  - b. nœud sinusal → myocarde des oreillettes → nœud AV → faisceau de His → myocarde des ventricules → fibres de Purkinje
  - c. nœud sinusal → myocarde des oreillettes → myocarde des ventricules → nœud AV → faisceau de His → fibres de Purkinje
  - d. nœud sinusal → myocarde des oreillettes → nœud AV → faisceau de His → fibres de Purkinje → myocarde des ventricules.
8. Quel pourcentage du remplissage ventriculaire gauche a eu lieu notamment avant la contraction de l'oreillette ?
    - a. 0 %
    - b. 20 %
    - c. 50 %
    - d. 80 %
    - e. 100 %
  9. La stimulation sympathique du cœur : \_\_\_\_\_
    - a. augmente la fréquence cardiaque



- b. augmente la contractilité du muscle cardiaque
  - c. déplace la courbe de Frank-Starling vers la gauche et le haut
  - d. a et b sont tous deux exacts
  - e. Toutes les réponses précédentes sont exactes.
10. Dans chacune des parenthèses suivantes, encrer la bonne réponse afin de compléter la phrase : Pendant le remplissage ventriculaire, la pression ventriculaire doit être (supérieure /inférieure) à la pression auriculaire, alors que pendant l'éjection, la pression ventriculaire doit être (supérieure/inférieure) à la pression aortique. La pression dans l'oreillette gauche est toujours (supérieure/inférieure) à la pression aortique. Pendant la contraction et la relaxation isovolumétriques, la pression ventriculaire est (supérieure/inférieure) à la pression auriculaire et (supérieure/inférieure) à la pression aortique.
  11. Dans chacune des parenthèses suivantes, encrer la bonne réponse : Le premier bruit du cœur est associé à la fermeture (de la valve AV/des valves semi-lunaires) et signale le début de la (systole/diastole) tandis que le second bruit du cœur est associé à la fermeture (de la valve AV/des valves semi-lunaires) et signale le début de la (systole/diastole).
  12. Faire correspondre les lettres aux chiffres :
 

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ____ 1. reçoit du sang pauvre en $O_2$ par les veines caves<br>____ 2. empêche le reflux des ventricules vers les oreillettes<br>____ 3. pompe du sang riche en $O_2$ dans l'aorte<br>____ 4. empêche le reflux des grosses artères de la base vers les ventricules<br>____ 5. pompe du sang pauvre en $O_2$ dans l'artère pulmonaire<br>____ 6. reçoit du sang riche en $O_2$ par les veines pulmonaires | (a) valve AV<br>(b) valves semi-lunaires<br>(c) oreillette gauche<br>(d) ventricule gauche<br>(e) oreillette droite<br>(f) ventricule droit |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Questions rédactionnelles

1. Quels sont les trois constituants fondamentaux de l'appareil circulatoire ?
2. Décrire le trajet suivi par un goutte de sang au cours d'un tour complet de la circulation.
3. Décrire le siège et le rôle des quatre valves cardiaques ainsi que les mécanismes qui empêchent qu'elles basculent vers l'amont.
4. Quelles sont les trois couches de la paroi du cœur ? Décrire les caractères particuliers de la structure et la disposition particulière des cellules musculaires du cœur. Quelles sont les deux variétés de cellules musculaires cardiaques spécialisées ?
5. Pourquoi le nœud sinusal est-il le pacemaker normal du cœur ?
6. Quel est le rôle du retard nodal ? Pourquoi le système de conduction ventriculaire est-il important ?
7. Comparer les modifications du potentiel de membrane au cours du potentiel d'action d'une cellule pacemaker du nœud sinusal et celui d'une cellule musculaire contractile. Quel est le facteur responsable du plateau du potentiel ?
8. Pourquoi le tétanos du cœur est-il impossible et pourquoi est-il avantageux qu'il en soit ainsi ?
9. Dessiner un tracé schématisé d'ECG et identifier les différentes ondes. À quel événement électrique cardiaque correspond chaque partie du tracé ?
10. Décrire les événements mécaniques (pressions, volume, mouvements des valves et bruits du cœur) qui ont lieu au cours du cycle cardiaque. Établir la correspondance entre ces événements mécaniques et l'activité électrique du cœur.
11. Donner les caractères distinctifs de l'insuffisance et de la sténose d'une valve cardiaque.
12. Définir les termes suivants : *volume télédiastolique*, *volume télésystolique*, *volume d'éjection (volume systolique)*, *fréquence cardiaque*, *débit cardiaque* et *réserve fonctionnelle cardiaque*.
13. Décrire l'effet du système nerveux autonome sur la fréquence cardiaque.
14. Décrire les facteurs intrinsèques et extrinsèques du contrôle du volume d'éjection systolique.
15. Comment le cœur est-il approvisionné en sang ? Pourquoi cet approvisionnement a-t-il lieu essentiellement pendant la diastole ?
16. Quelles sont les lésions anatomiques et les conséquences de la maladie vasculaire coronarienne ?

## SUJETS DE RÉFLEXION

(Explications p. A-41)

1. Le volume d'éjection du battement suivant une extrasystole prématurée est en général plus grand que normalement. Pouvez-vous l'expliquer ? (*Indication* : À une fréquence cardiaque donnée, l'intervalle de temps entre une extrasystole et le battement normal qui le suit est plus long que celui qui sépare deux battements normaux).
2. Les athlètes entraînés en endurance ont en général un cœur lent au repos (50 ou moins au lieu de 70 par minute chez un sujet sédentaire). Sachant que leur débit cardiaque est, comme celui des sédentaires d'environ 5 litres par minute, quel est le facteur responsable de la bradycardie des athlètes ?
3. Durant la vie fœtale, la pression dans le cœur droit et l'artère pulmonaire est plus haute que dans le cœur gauche et l'aorte en raison de la très forte résistance à l'écoulement du sang dans les poumons collabés non fonctionnels, une situation qui s'inverse à la

naissance. Chez le fœtus il y a un vaisseau, le canal artériel, qui relie l'artère pulmonaire et l'aorte près de leur origine. Le sang pompé par le ventricule droit dans l'artère pulmonaire court-circuite les poumons non fonctionnels et passe dans l'aorte par le canal artériel. Quelle est la force qui fait passer le sang dans le canal artériel ? Normalement le canal artériel se ferme à la naissance et dégénère en un fin faisceau fibreux. Il arrive que le canal ne se ferme pas à la naissance ; c'est la *persistance du canal artériel*. Quel est le sens de l'écoulement du sang dans le canal artériel persistant ? À votre avis, quelle peut être l'évolution de cet écoulement anormal ?

4. Comment le cœur transplanté qui n'a plus aucune innervation peut-il augmenter son débit en réponse à l'augmentation des besoins de l'organisme ?
5. Le faisceau de His se divise en deux branches, droite et gauche, qui descendent chacune sur la face correspondante du septum interventriculaire (cf. figure 9-7, p. 247). Il arrive que la conduction soit



interrompue dans l'une de ces branches (c'est ce que l'on appelle un *bloc de branche*). En pareil cas, l'activation gagne normalement le ventricule desservi par la branche intacte et gagne le ventricule du côté de la branche lésée à partir des terminaisons de la branche

intacte ; de ce fait, le ventricule du côté sain se dépolarise avant celui situé du côté de la branche lésée. Par exemple, si la branche gauche est lésée, le ventricule droit sera activé deux à trois fois plus vite que le gauche. Quel effet cela a-t-il sur les bruits du cœur ?

---

## APPLICATION CLINIQUE

---

### (Explications p. A-42)

À l'examen de Mme..., on trouve que le cœur est rapide et irrégulier. De plus, la fréquence cardiaque mesurée à l'auscultation du cœur avec un stéthoscope est plus rapide que celle mesurée en prenant le pouls. C'est ce que l'on appelle le déficit du pouls. Sur l'ECG de Mme... on ne voit pas d'ondes P, les complexes QRS sont normaux

mais irrégulièrement espacés. Quel est le diagnostic le plus probable ? Expliquez pourquoi les battements cardiaques sont rapides et irrégulièrement espacés. Le débit cardiaque est-il fortement réduit au cours de cette affection ? Pourquoi oui ou non ? Quelle est l'explication du déficit du pouls ?



## Appareil circulatoire (vaisseaux sanguins)



Les systèmes et appareils  
de l'organisme sont responsables  
de l'homéostasie

## Homéostasie

L'appareil circulatoire contribue à  
l'homéostasie en transportant l'O<sub>2</sub>, le CO<sub>2</sub>,  
les déchets, les électrolytes, les nutriments,  
les hormones d'un endroit de l'organisme  
à un autre.

L'homéostasie  
est essentielle  
à la survie  
des cellules

## Cellules

Les cellules ont continuellement  
besoin que l'appareil circulatoire leur  
apporte des nutriments et en enlève  
les déchets afin de produire l'énergie  
nécessaire à leurs activités vitales  
selon la réaction chimique suivante :



Les tissus sont  
constitués de cellules

Parce qu'il est le système de transport de matière et de cellules dans l'organisme, l'**appareil circulatoire** contribue à l'homéostasie. Le sang pompé par le cœur circule dans les vaisseaux vers toutes les parties de l'organisme auxquelles il apporte l'O<sub>2</sub> et les nutriments dont ils ont besoin ainsi que des messagers chimiques (hormones) et dont il enlève les déchets produits. Les **artères** transportent le sang du cœur vers les tissus et les grosses artères élastiques sont un réservoir de pression tel que l'écoulement du sang continue pendant la phase de relaxation et de remplissage des ventricules. La **pression artérielle moyenne** est une

grandeur étroitement réglée afin d'assurer l'apport suffisant de sang aux tissus.

Le débit de sang dans un territoire donné dépend du diamètre des **artérioles** à paroi musculaire irriguant les tissus. Ce diamètre est variable de sorte que la répartition du débit cardiaque est constamment ajustée aux besoins de l'organisme. Les petits **capillaires** aux parois minces et poreuses sont le siège des échanges entre le sang et les tissus. Les veines très distensibles ramènent le sang des tissus vers le cœur et ont un rôle de réservoir de sang.



# Vaisseaux sanguins et pression artérielle

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

- Types de vaisseaux sanguins
- Relations entre le débit, la pression et la résistance

### ARTÈRES

- Voie de passage vers les tissus
- Réserve de pression
- Pression artérielle

### ARTÉRIOLES

- Principaux vaisseaux résistifs
- Contrôle du diamètre des artérioles
- Rôle dans la répartition du débit cardiaque
- Rôle dans la régulation de la pression artérielle

### CAPILLAIRES

- Lieu d'échanges
- Diffusion à travers la paroi des capillaires
- Passage de liquide à travers la paroi des capillaires
- Formation et rôle de la lymphe
- Œdème

### VEINES

- Voie de passage vers le cœur
- Rôle de réservoir de sang
- Retour veineux

### PRESSION ARTÉRIELLE

- Déterminants de la pression artérielle moyenne
- Réflexe des barorecepteurs
- Hypertension artérielle
- Hypotension ; choc circulatoire

## INTRODUCTION

La majorité des cellules de l'organisme ne sont pas au contact de l'environnement extérieur ; elles ont cependant besoin de faire des échanges avec lui par exemple pour être approvisionnées en  $O_2$  et en nutriments et pour éliminer des déchets. En outre, des messagers chimiques, dont dépend leur activité harmonieuse, doivent les atteindre. Pour ces échanges distants, les cellules sont reliées entre elles et avec l'environnement extérieur par des conduits vasculaires, les vaisseaux sanguins. Le sang atteint toutes les régions de l'organisme en circulant dans les vaisseaux qui apportent dans le voisinage des cellules ce dont elles ont besoin et emporte leurs déchets.

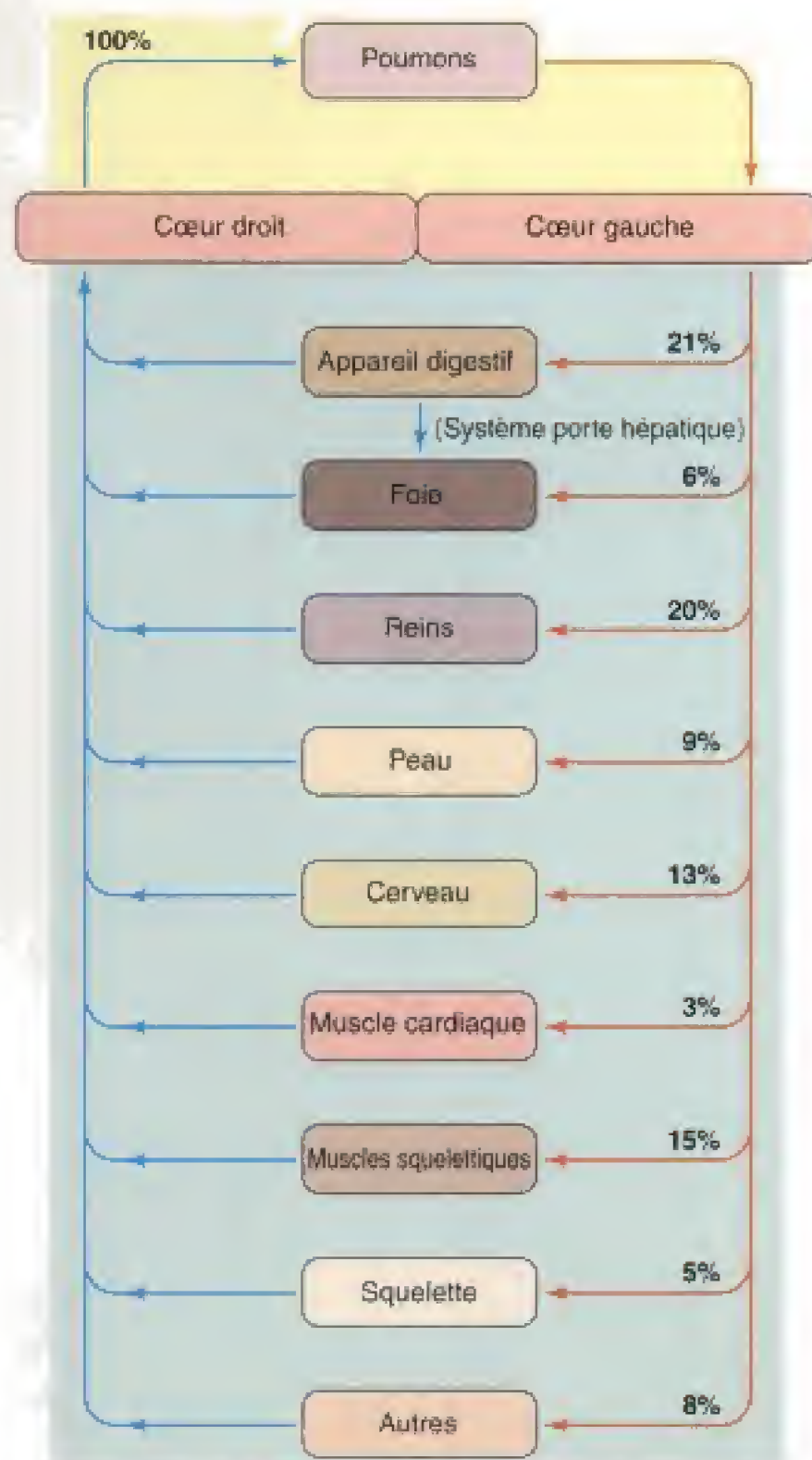
Le sang pompé par le ventricule droit passe en totalité dans les poumons où il prélève de l' $O_2$  et perd du  $CO_2$ . Le sang pompé par le cœur gauche est réparti de façon inégale entre les organes systémiques grâce à la disposition en parallèle des branches nées de l'aorte (● figure 10-1 ; voir aussi la p. 243). Grâce à cela, tous ces organes reçoivent du sang de composition identique ; en d'autres termes aucun organe ne reçoit du sang ayant auparavant passé dans un autre organe. (Ceci est vrai à l'exception des organes perfusés totalement ou en partie par des vaisseaux portes, c'est-à-dire nés d'un premier réseau capillaire et se terminant dans un second réseau capillaire situé dans un autre organe ; c'est le cas du foie qui reçoit non seulement du sang venu de l'aorte par l'artère hépatique, mais aussi du sang de la veine porte formée par la confluence des veines drainant les capillaires de la paroi de l'intestin (● figure 10-1), NdT). Grâce aussi à cet arrangement en parallèle, le débit de sang de chaque organe peut être ajusté de façon indépendante.

Ce chapitre est consacré à l'exposé des principes généraux et de la physique de l'écoulement du sang puis au rôle des différentes catégories de vaisseaux et enfin à la discussion de la façon dont la pression artérielle est réglée de façon à assurer l'apport adéquat de sang aux tissus.

**■ Les organes « conditionnant » le sang reçoivent du sang en excès par rapport à leur besoin ce qui est lié à leur rôle dans l'homéostasie**

Le sang est continuellement « conditionné » de sorte que sa composition est relativement stable bien





● FIGURE 10-1

**Répartition du débit cardiaque au repos.** Les poumons reçoivent la totalité du sang pompé par le cœur droit tandis que chacun des organes systémiques reçoit seulement une partie du sang pompé par le cœur gauche. Le pourcentage du sang pompé reçu par les différents organes au repos est indiqué. La répartition du débit cardiaque peut être ajustée aux besoins.

que les tissus y prélèvent continuellement ce dont ils ont besoin pour leur activité métabolique et y rejettent des déchets. Les organes qui conditionnent le sang reçoivent normalement plus de débit sanguin qu'il n'est nécessaire pour leurs besoins propres et traitent ce sang excédentaire en vue de l'homéostasie. Une par-

tie importante du sang est destinée au tube digestif (enrichissement en nutriments absorbés), aux reins (élimination de déchets et ajustement de l'équilibre en eau et électrolytes) et à la peau (élimination de chaleur). Le débit de sang des autres organes (cœur, muscles squelettiques, etc.) correspond seulement à leurs besoins métaboliques et est ajusté à leur niveau d'activité. Par exemple le débit de sang augmente fortement dans les muscles actifs au cours de l'exercice physique de sorte que leurs besoins métaboliques sont satisfaits.

Du fait que les organes « conditionnant » le sang reçoivent plus de sang qu'il n'en faut pour leurs besoins propres, ils supportent une diminution temporaire de leur débit sanguin mieux que les autres organes qui n'ont pas une telle marge de sécurité. Le cerveau, par exemple, est le siège de dommages définitifs en cas d'arrêt de l'apport de sang. Après quatre minutes seulement sans  $O_2$  les dégâts du cerveau sont définitifs. La continuité de l'apport de sang au cerveau est donc une priorité absolue pour l'appareil circulatoire.

Par contre, les organes conditionnant le sang peuvent tolérer une importante diminution de leur apport de sang pendant assez longtemps. Par exemple, au cours de l'exercice physique, une partie du sang qui irrigue normalement le tube digestif et les reins est détournée vers les muscles actifs. De même au cours de l'exposition au froid, le débit de sang dans la peau est fortement réduit ce qui diminue la perte de chaleur par l'organisme. Les ajustements de la répartition du débit sanguin en fonction des besoins de l'organisme à un moment donné seront étudiés dans les passages du livre consacrés aux différentes circulations régionales.

### ■ Débit de sang dans les vaisseaux dépend de la différence de pression et de la résistance vasculaire

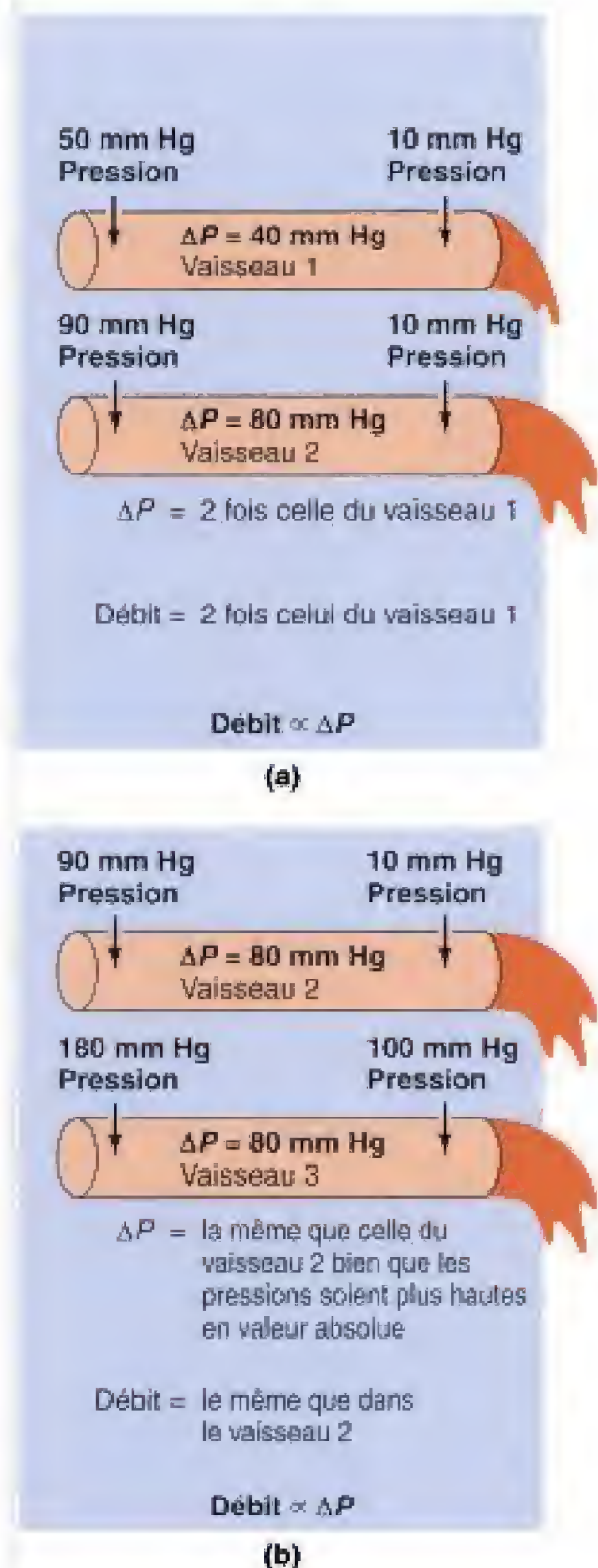
Le **débit de sang** dans un vaisseau ( $\dot{Q}$ ) (par convention en débit de sang s'écrit  $Q$  surmonté d'un point, NdT), qui est le volume de sang s'écoulant dans le vaisseau par unité de temps, est directement proportionnel à la différence de pression ( $\Delta P$ ) et inversement proportionnel à la résistance ( $R$ ) :

$$\dot{Q} = \frac{\Delta P}{R}$$

#### DIFFÉRENCE DE PRESSION

La **différence de pression** entre l'entrée et la sortie du vaisseau est la principale force motrice pour l'écoulement du sang ; en d'autres termes, le sang coule de la région où la pression est la plus haute vers celle où elle est la plus basse. C'est la contraction du cœur qui est la source de pression. Mais du fait de la résistance à l'écoulement liée aux frictions, la pression diminue le long des vaisseaux ; elle est donc plus haute à leur entrée qu'à leur sortie et cette différence est responsable de l'écoulement du sang de l'amont vers l'aval. Plus la différence de pression est importante plus grand est l'écoulement dans le vaisseau (● fig 10-2a). Un tuyau d'arrosage relié à un robinet peut servir d'exemple. Si l'on ouvre à peine le robinet, il ne sortira qu'un filet d'eau à l'extrémité du tuyau car il y a peu de différence de pression. Si on ouvre en grand le robinet, la différence de pression et le débit augmentent beaucoup et l'on obtient un jet puissant. Il faut bien comprendre que la force motrice est la *différence* de pression entre l'entrée et la sortie du vaisseau et non pas la pression absolue (● figure 10-2b).





● FIGURE 10-2

Relation entre le débit et la différence de pression dans un vaisseau a) Le débit augmente proportionnellement à la différence de pression ( $\Delta P$ ) entre les deux extrémités. b) Ce ne sont pas les pressions absolues mais la différence de pression qui déterminent le débit dans un vaisseau.

## RÉSISTANCE

L'autre facteur de l'écoulement est la résistance qui caractérise l'obstacle à l'écoulement causé par les frictions entre le liquide en mouvement et les parois fixes ainsi qu'à l'intérieur même du liquide. Plus grande est la résistance plus il y a d'opposition à l'écoulement du sang et plus le débit diminue pour une même

différence de pression. Si la résistance augmente, il faut que la différence de pression augmente de façon correspondante pour que le débit reste le même. Par conséquent si la résistance globale des vaisseaux augmente, le cœur doit fournir plus de travail pour que son débit reste adéquat.

La résistance à l'écoulement du sang dépend de trois facteurs : 1) la viscosité du sang ; 2) la longueur des vaisseaux ; et 3) le rayon du vaisseau. La viscosité (désignée par  $\eta$ ) est due aux frictions entre les molécules d'un fluide qui se déplacent les unes par rapport aux autres au cours de l'écoulement. Plus la viscosité est grande, plus grande est la résistance. En gros plus un liquide est épais, plus il est visqueux. La mélasse est plus visqueuse et s'écoule plus lentement que l'eau. La viscosité du sang est principalement due à la présence des globules rouges. Comme leur nombre est relativement constant, leur rôle est négligeable dans les changements de la résistance vasculaire. Il est toutefois des situations où le nombre anormal de globules rouges est responsable d'anomalies de la résistance. Par exemple, en cas d'augmentation importante des globules rouges (dans certaines maladies ou après administration abusive d'érythropoïétine dans un but de dopage chez des athlètes, NdT), la viscosité du sang est anormalement importante ce qui peut perturber son écoulement et être cause de thrombose (cf. plus loin).

Du fait du frottement du sang sur la paroi des vaisseaux, la résistance à l'écoulement du sang est d'autant plus forte que la surface de contact est plus grande. La surface dépend de la longueur et du rayon du vaisseau. À même rayon, la surface est d'autant plus grande que le vaisseau est plus long. La longueur des vaisseaux, qui est constante dans l'organisme, n'intervient pas dans les changements de résistance.

Le principal déterminant de celle-ci est donc le rayon ( $r$ ) du vaisseau. Un fluide passe plus facilement dans un gros que dans un petit vaisseau parce qu'un même volume de sang est en contact avec une plus grande surface dans le petit vaisseau dont la résistance est plus forte (● figure 8-4a).

Une faible modification du rayon cause une importante variation du débit car la résistance est inversement proportionnelle au rayon à la puissance quatre (au rayon multiplié quatre fois par lui-même).

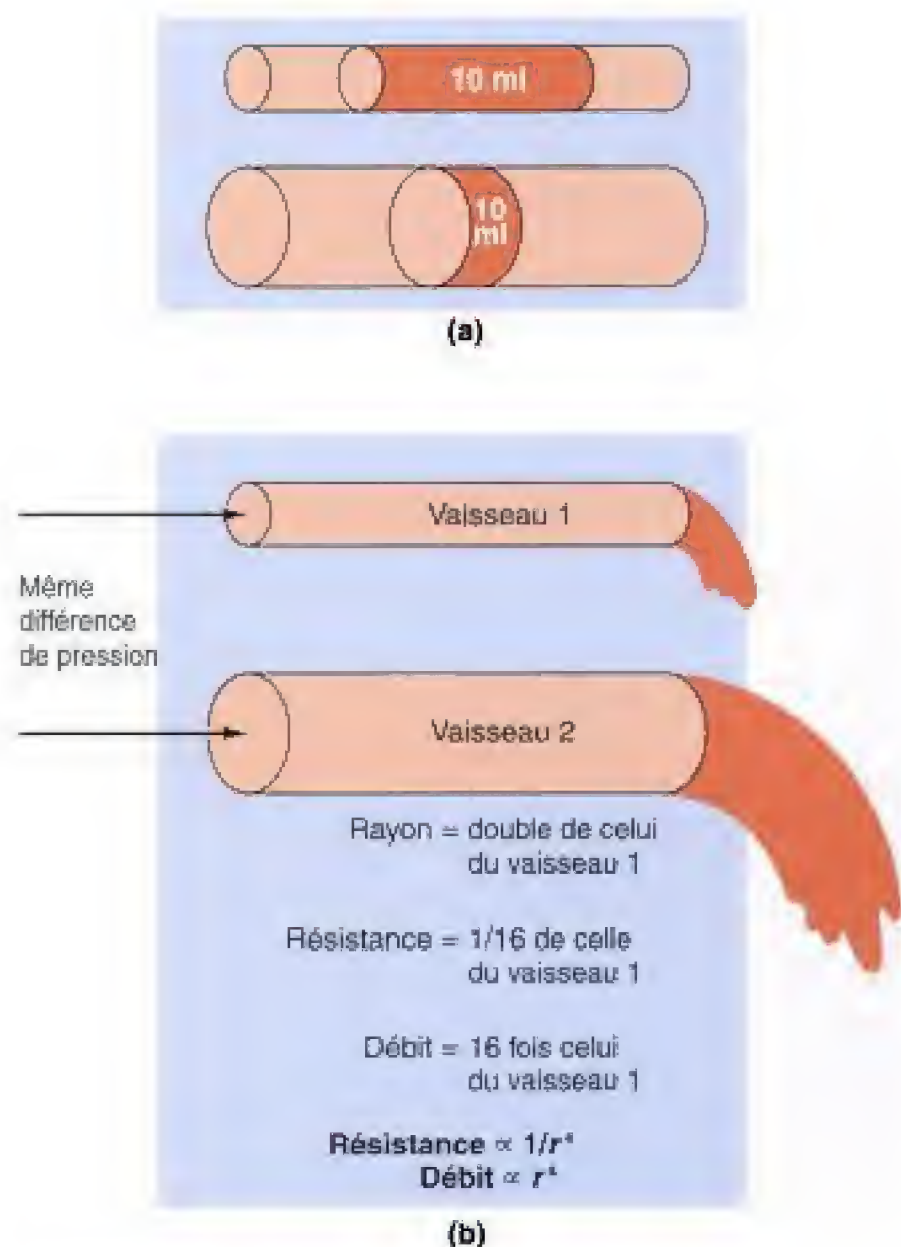
$$R \propto \frac{1}{r^4}$$

Ainsi en cas de doublement du rayon, la résistance est divisée par seize (● figure 10-3b) : ( $r^4 = 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$  et  $R \propto 1/16$ ) de sorte que le débit est seize fois plus grand pour une même différence de pression. L'inverse est également vrai. En cas de réduction de moitié du rayon, le débit tombe au seizième du débit initial pour une même différence de pression. Il faut savoir que le rayon des artérioles est variable et que celles-ci sont le facteur primordial des modifications de la résistance à l'écoulement dans le réseau vasculaire. Les facteurs dont dépend le débit dans un vaisseau sont réunis dans la loi de Poiseuille

$$\text{Débit} = \frac{\pi \cdot \Delta P \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

La signification de cette relation qui unit la pression motrice ( $\Delta P$ ), le rayon ( $r$ ), la viscosité ( $\eta$ ) et la longueur du vaisseau ( $l$ ) deviendra de plus en plus importante au cours du voyage que nous entreprenons dans les réseaux vasculaires.



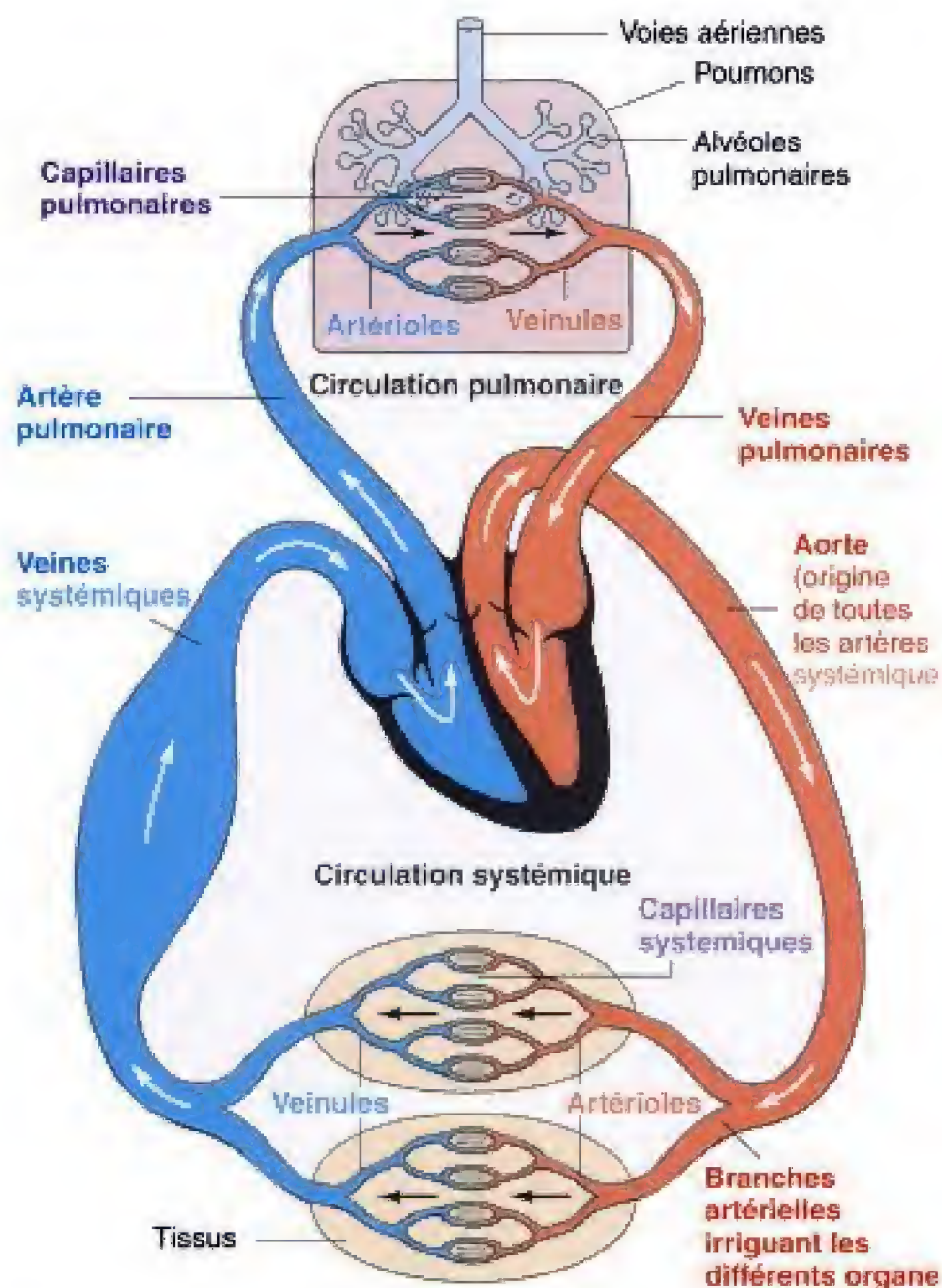


● FIGURE 10-3

**Relation du débit et de la résistance avec le rayon d'un vaisseau** a) Le même volume de sang est en contact avec une plus grande surface de la paroi dans un petit que dans un gros vaisseau. La résistance à l'écoulement est plus grande dans le petit vaisseau parce que la surface de frottement du sang est plus grande. b) Quand le rayon double la résistance tombe au seizième de la résistance initiale et le débit est multiplié par 16 parce que la résistance est inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon.

## ■ Un réseau vasculaire comporte les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines

La circulation systémique et la circulation pulmonaire sont des circuits fermés de vaisseaux (● figure 10-4). (Pour l'histoire de la découverte du fait que les vaisseaux forment un circuit fermé, voir l'encadré ► En plus de l'essentiel). Ces deux circuits fermés sont constitués par une suite continue de vaisseaux qui part du cœur et s'y termine. Dans le cas de la circulation systémique les artères par où le sang va du cœur aux tissus se ramifient en vaisseaux dont le diamètre est de plus en plus petit et dont les ramifications irriguent les différentes régions du corps. À l'intérieur de l'organe auquel elles sont destinées, les artères se divisent fina-



Pour la simplicité seulement deux réseaux vasculaires systémiques ont été représentés

● FIGURE 10-4

**Organisation schématique de l'appareil circulatoire** Les artères se ramifient progressivement en allant du cœur aux tissus. Une artère particulière irrigue chaque organe. En entrant dans l'organe, l'artère se divise jusqu'aux artérioles qui elles-mêmes se ramifient pour former le réseau des capillaires. Ceux-ci convergent pour former les veinules qui se rejoignent pour former les veines qui sortent de l'organe. Les veines confluent pour former les grosses veines par lesquelles le sang revient au cœur.

lement en de très nombreuses artérioles. Les modifications du débit de sang dans un organe dépendent des changements du diamètre intérieur des artérioles. Dans les organes, les ramifications des artérioles se continuent par les capillaires qui sont les plus petits des vaisseaux au niveau desquels se font tous les échanges entre le sang et les cellules voisines. Ces échanges capillaires sont la finalité même de l'appareil circulatoire ; toutes les caractéristiques fonctionnelles de celui-ci sont subordonnées à la distribution adéquate de sang dans les capillaires pour que les échanges avec toutes les cellules aient lieu. Les capillaires confluent pour former les veinules qui confluent à leur tour pour former les petites veines qui sortent des organes. Celles-ci convergent à leur tour pour donner naissance aux grosses veines qui se vident dans l'oreillette droite du cœur. Les artérioles, les



Même les enfants des écoles savent maintenant que le sang est pompé par le cœur et circule continuellement dans l'organisme dans un système de vaisseaux. De plus personne ne met en doute que le sang se charge en  $O_2$  dans les poumons à partir de l'air respiré et l'apporte aux tissus. Mais ces notions élémentaires ont été longtemps ignorées. Alors même que le rôle vital du sang avait été pressenti vers le cinquième siècle avant Jésus-Christ, ce n'est que près de deux millénaires plus tard, en 1628, que William Harvey publia son ouvrage célèbre *De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (« Des mouvements du cœur et du sang chez les animaux »).

Les anciens Grecs croyaient qu'il y avait quatre éléments seulement dans l'univers matériel : la terre, l'air, le feu et l'eau. Appliquant ces notions à l'organisme humain, ils pensaient que ces quatre « humeurs » étaient présentes dans le corps : la *bile noire* (représentant la terre), le *sang* (représentant l'air), la *bile jaune* (représentant le feu) et le *phlegme* (représentant l'eau). Selon les Grecs, les maladies se produisaient quand l'une des humeurs n'était plus en harmonie avec les autres. Le traitement en découlait logiquement : il consistait à drainer l'humeur en excès pour rétablir l'équilibre. Le sang étant l'humeur la plus facile à drainer, la saignée devint le traitement standard de nombreuses maladies, une pratique qui persista jusqu'à la renaissance (qui commence dans les années 1300 et se poursuit jusqu'aux années 1600).

Le concept des quatre humeurs était erroné mais l'idée qu'un équilibre était nécessaire dans l'organisme était juste. Comme nous le savons maintenant, la vie dépend de l'homéostasie, c'est-à-dire du maintien de stabilité du milieu intérieur.

Aristote (348-322 avant l'ère chrétienne) fut le premier à réaliser que le cœur était au centre d'un ensemble de vaisseaux. Mais il pensait que le cœur était le centre de l'intelligence (c'est un siècle plus tard que ce rôle fut attribué au cerveau) et une chaudière chauffant le sang. Il pensait que la chaleur était une force vitale parce que l'organisme se refroidit après la mort. Aristote pensait aussi que cette chaudière était refroidie par l'air de la respiration. Aristote, qui pouvait voir les artères et les

veines dans des cadavres, ne pouvait pas voir les capillaires microscopiques (le microscope fut inventé au dix-septième siècle seulement). Il ne pouvait donc pas réaliser qu'il y a une communication directe entre les artères et les veines.

Au troisième siècle avant l'ère chrétienne, le grec Erasistratus, que beaucoup considèrent comme l'ancêtre des physiologistes, suggéra que le sang était fabriqué par le foie à partir des aliments et distribué aux autres organes par les veines. Selon ses vues, le « *pneuma* » (air), une force vitale, était capté par les poumons qui le transmettaient au cœur. Le cœur transformait l'air en un principe vital qui était apporté aux organes par le sang.

Galien (103-206), un médecin, philosophe et savant romain dogmatique et prolifique, développa le travail d'Erasistratus et d'autres prédécesseurs. Il raffina la théorie pneumatique et suggéra qu'il y avait trois parties fondamentales dans l'organisme, le foie, le cœur et le cerveau par ordre d'importance, chacun d'entre eux étant dominé par un « *pneuma* » ou principe particulier (en grec la notion de *pneuma* inclut les idées voisines de respiration, d'air et d'esprit). Comme Erasistratus, Galien pensait que le sang était produit par le foie à partir des aliments en se chargeant d'un principe « naturel » ou « physique » (*pneuma physicon*). Le sang nouveau formé allait ensuite aux organes par les veines. Le principe naturel, qui selon Galien était une vapeur venant du sang, contrôlait la nutrition, la croissance et la reproduction. Une fois qu'il avait livré son principe, le sang rebroussait chemin, par le même chemin, et revenait au foie pour être rechargé. Quand le principe naturel arrivait aux poumons par le sang veineux, il s'y mélangeait à l'air qui était inspiré et transféré dans le cœur. Dans celui-ci le principe naturel était transformé au contact de l'air en un *principe vital* (*pneuma zotikon*) qui, véhiculé dans les artères apportait la chaleur et la vie à tout l'organisme. Le principe vital subissait une transformation supplémentaire en principe « animal » ou « psychique » (*pneuma psysikon*) dans le cerveau. Ce principe définitif régissait le cerveau, les nerfs, les sentiments, etc. Ainsi, selon la théorie de Galien, les veines et les artères étaient des conduits transportant différents

niveaux de *pneuma* et il n'y avait pas de communication entre les veines et les artères. Le cœur n'était pas responsable de l'écoulement du sang mais était seulement le lieu du mélange de l'air et du sang. On sait maintenant qu'il y a échange d' $O_2$  et de  $CO_2$  dans les poumons entre l'air et le sang.

Galien fut l'un des premiers à comprendre la nécessité de l'expérimentation mais malheureusement son impatience et sa recherche de notoriété le conduisirent à émettre des théories globales qui n'étaient pas toujours fondées sur le recueil lent de données expérimentales. Bien que ses hypothèses sur les structures et fonctions de l'organisme fussent incorrectes, ses théories parurent convaincantes parce qu'elles semblaient unir de façon logique les connaissances du temps. En outre, la seule masse de ses écrits contribua à asseoir son autorité. De fait, ses écrits restèrent la « vérité » en anatomie et physiologie pour près de quinze siècles, pendant le moyen-âge et une bonne partie de la renaissance. Les théories de Galien étaient tellement bien défendues que ceux qui se risquaient à les mettre en question le faisaient au péril de leur vie.

Ce n'est que durant la renaissance que les théories de Galien commencèrent à être battues en brèches par des chercheurs européens à l'esprit indépendant. Tout particulièrement, le médecin William Harvey révolutionna les idées concernant le rôle du cœur. Grâce à de soigneuses observations et expériences et au raisonnement déductif, Harvey fut le premier à comprendre que le cœur est une pompe qui expulse de façon répétée de petites quantités de sang de sorte que le sang circule dans une seule direction dans un circuit fermé de vaisseaux (*l'appareil circulatoire*). (Au XII<sup>e</sup> siècle, le médecin renommé de Damas Ibn Al-Nafis avait découvert la circulation du sang, une découverte longtemps tombée dans l'oubli, NdT). Harvey comprit aussi que le sang allait aux poumons se mélanger à l'air qui gagnait le cœur pour se mêler au sang. Bien qu'il ne fut pas en mesure de mettre en évidence de communication entre les artères et les veines il postula leur existence. C'est seulement plus tard dans le siècle que la découverte du microscope permit à Marcello Malpighi (1628-1694) de découvrir les capillaires.

capillaires et les veinules constituent collectivement la microcirculation car on ne peut les voir qu'avec un microscope. La circulation pulmonaire est faite de vaisseaux de même type mais sa particularité est que tout le sang qui y circule passe dans les pou-

mons. Au cours de l'exposé consacré aux différents vaisseaux nous nous intéresserons à leur rôle dans la circulation systémique en commençant par les artères.



ARTÈRES

Les segments successifs du réseau vasculaire — artères, artérioles, capillaires et veines — sont spécialisés (▲ tableau 10-1).

■ Les artères sont une voie d'écoulement rapide du sang vers les tissus et un réservoir de pression

La spécialisation des artères est d'être (1) une voie d'écoulement rapide du sang du cœur vers les tissus (du fait de leur grand rayon elles opposent peu de résistance à l'écoulement) et (2) une réserve de pression fournissant la force motrice pour l'écoulement du sang pendant la phase de repos du cœur (diastole).

Examinons le rôle des artères comme réservoir de pression. Le cœur se contracte pour pomper le sang dans les artères et se relâche pour se remplir du sang venant des veines ; il n'y a pas d'éjection de sang pendant cette phase de relâchement et de remplissage. Cependant il y a peu de variations au cours du cycle cardiaque du débit capillaire ; en effet, ce débit qui approvisionne les tissus est pratiquement constant. La force motrice qui est responsable de l'écoulement du sang pendant la diastole est fournie par l'élasticité de la paroi des artères.

Tous les vaisseaux ainsi que les cavités cardiaques sont tapissés par l'endothélium fait de cellules aplaties de surface lisse. Autour de l'endothélium des artères, il y a une paroi épaisse faite de cellules de muscle lisse et de deux types de fibres de tissu conjonctif : les *fibres de collagène*, dont la raideur résiste à la forte pression du sang éjecté par le cœur, et les *fibres élastiques* qui sont responsables des propriétés élastiques de la paroi.

Pendant l'éjection du sang au cours de la systole ventriculaire, il entre plus de sang venant du cœur dans les artères qu'il n'en sort par les plus petits vaisseaux à l'autre extrémité en raison de la résistance à l'écoulement des artérioles. L'élasticité des artères leur permet de se laisser distendre temporairement par le sang éjecté et de stocker dans leur paroi étirée une partie de

l'énergie de pression fournie par la contraction ventriculaire, un peu comme un ballon se gonfle quand on souffle dedans (● figure 10-5a). Pendant le repos cardiaque l'éjection du sang dans les artères cesse et les parois artérielles reviennent sur elles-mêmes, de même qu'un ballon se dégonfle quand on ouvre la valve. Ce retrait des parois artérielles exerce une pression sur le sang contenu dans les artères et le pousse vers l'aval ce qui assure la continuité du débit de sang vers les tissus au long du cycle cardiaque (● figure 10-5b). (En résumé, grâce aux propriétés élastiques de la paroi des grosses artères et à la résistance à l'écoulement des artérioles, le débit sanguin intermittent et pulsatile à la sortie du cœur est transformé en un débit continu à la sortie du réseau artériel, NdT).

■ La fluctuation cyclique de la pression artérielle est en relation avec la systole et la diastole ventriculaires

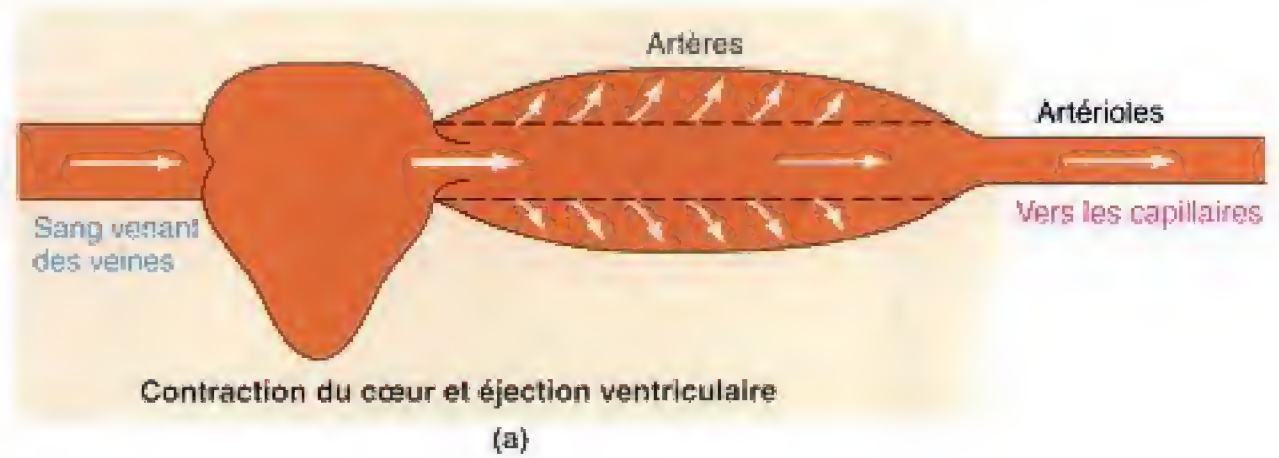
La pression sanguine, qui est la force par unité de surface exercée par le sang sur la paroi des vaisseaux, dépend du volume de sang contenu dans le vaisseau et de la *compliance* (ou *distensibilité*) de la paroi, c'est-à-dire de la facilité avec laquelle il se laisse distendre. Si le volume de sang entrant dans les artères était constamment égal au volume en sortant pendant le même intervalle de temps, la pression artérielle serait constante. Tel n'est pas le cas. Pendant la systole le volume de sang entrant dans les artères est égal au volume d'éjection expulsé par le ventricule et le volume en sortant par les artérioles est seulement le tiers environ du précédent. Pendant la diastole, les artères ne reçoivent plus de sang mais en perdent sous l'effet du retrait élastique de leurs parois. La pression artérielle est maximale pendant l'éjection ; c'est la *pression systolique* normalement de 120-130 mm Hg au repos. La pression artérielle baisse quand le sang emmagasiné quitte les artères et est minimale au moment où commencent la systole et l'éjection suivantes ; c'est la *pression diastolique* normalement inférieure à 80 mm Hg. Quoique que la pression ventriculaire tombe à 0 mmHg pendant la diastole, il

▲ TABLEAU 10-1  
Caractères des vaisseaux sanguins

| CARACTÈRE      | TYPE DE VAISSEAU                                                                       |                                                                                                          |                                                                                                                                                         |                                                                       |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                | Artères                                                                                | Artérioles                                                                                               | Capillaires                                                                                                                                             | Veines                                                                |
| Nombre         | Quelques centaines*                                                                    | Un demi-million                                                                                          | Dizaine de milliards                                                                                                                                    | Quelques centaines*                                                   |
| Particularités | Parois épaisses, élastiques<br>grand rayon*                                            | Parois épaisses,<br>musculaires,<br>innervées ; petit rayon                                              | Paroi mince ; surface<br>de section cumulative<br>considérable                                                                                          | Paroi mince, très<br>distensible ; grand rayon*                       |
| Rôle           | Écoulement du cœur vers les<br>tissus ; restitution de pression<br>pendant la diastole | Principales<br>responsables de la<br>résistance vasculaire<br>et de la répartition du<br>débit cardiaque | Échanges entre le sang<br>et les tissus ; contribution<br>à la répartition du liquide<br>extracellulaire entre le sang<br>et les liquides interstitiels | Écoulement du sang<br>des tissus vers le cœur ;<br>réservoirs de sang |

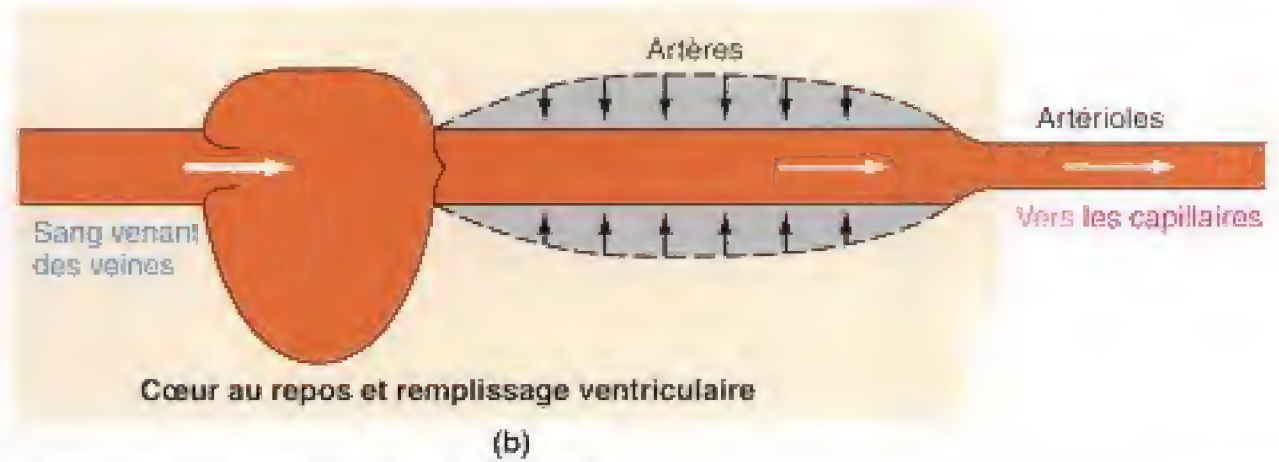
\*Ces chiffres et propriétés sont ceux des grosses artères et des grosses veines et ne s'appliquent pas aux vaisseaux plus petits.





## ● FIGURE 10-5

**Artères comme réserve de pression.** À cause de leur élasticité les artères sont une réserve de pression. a) Les artères élastiques sont distendues pendant l'éjection ventriculaire car le sang y entre plus vite qu'il n'en sort à cause de la résistance à l'écoulement des artères périphériques. b) Du fait des forces élastiques emmagasinées les artères se rétractent et assurent l'écoulement du sang quand les ventricules sont relâchés.



n'en est pas de même dans le cas de la pression artérielle car une nouvelle contraction cardiaque a lieu et remplit les artères avant qu'elles ne se soient vidées complètement. (● figure 10-6 et aussi ● figure 9-16 p. 256).

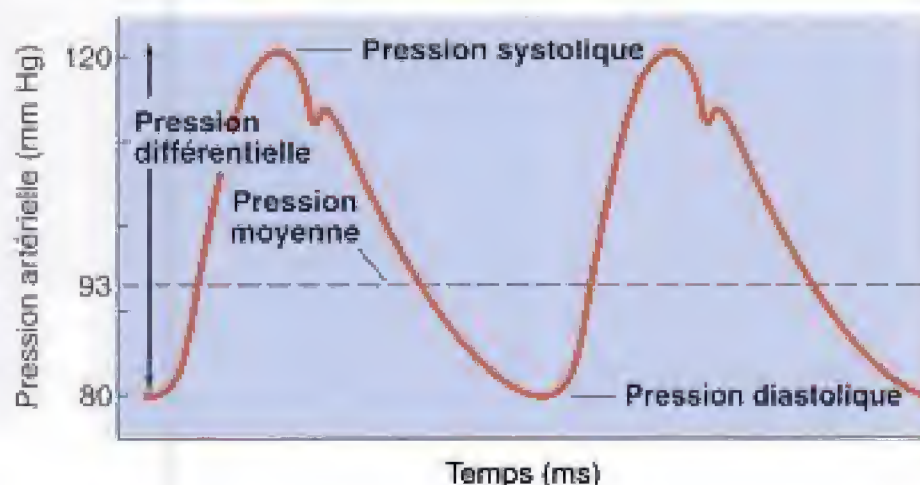
## ■ On peut mesurer indirectement la pression artérielle avec un sphygmomanomètre



On peut mesurer directement la pression artérielle avec un manomètre relié à une aiguille ou à une sonde introduire dans une artère. Cependant, en pratique courante, on la mesure indirectement avec un sphygmomanomètre

## ● FIGURE 10-6

**Pression artérielle** La pression systolique est la pression maximale dans les artères pendant l'éjection de sang par le ventricule gauche. La **pression diastolique** est la pression minimale au terme de l'écoulement du sang vers la périphérie pendant de la diastole. La **pression différentielle** est la différence entre les pressions systolique et diastolique. La **pression moyenne** correspond à la pression qui assurerait le même débit sanguin si le débit était non-pulsatile.



(appelé familièrement appareil à tension) qui est fait d'un brassard gonflable relié à un manomètre. Quand le brassard est placé autour du bras et gonflé d'air, la pression dans le brassard est transmise par les tissus à l'artère humérale, la principale artère nourricière de l'avant-bras (● figure 10-7). Le principe de la mesure est de créer dans le brassard une pression qui contrebalance la pression artérielle. Quand la pression dans le brassard est supérieure à la pression dans l'artère, celle-ci est écrasée et l'écoulement de sang est interrompu. Quand la pression dans l'artère est supérieure à la pression dans le brassard, le vaisseau est perméable et il y a écoulement de sang.

## DÉTERMINATION DE LA PRESSION SYSTOLIQUE ET DE LA PRESSION DIASTOLIQUE

Pour mesurer la pression artérielle, on place le pavillon d'un stéthoscope à la partie interne du pli du coude en regard de l'artère humérale juste en-dessous du brassard. On n'entend aucun son quand il n'y a pas d'écoulement de sang ou quand l'écoulement est laminaire (cf. p. 258). Par contre un écoulement turbulent est à l'origine de vibrations audibles. Pour mesurer la pression artérielle, on commence par gonfler le brassard à une pression supérieure à la pression artérielle systolique de sorte que le débit est interrompu et que l'on n'entend aucun son, l'artère étant écrasée (point 1 ● figure 10-7b). Puis on laisse le brassard se dégonfler lentement ; au moment où la pression dans le brassard tombe juste en-dessous de la pression dans l'artère, celle-ci s'ouvre seulement au moment où la pression y est maximale ; du sang s'écoule transitoirement jusqu'à ce que la pression dans l'artère tombe en-dessous de la pression dans le brassard et qu'elle soit à nouveau écrasée. Ce bref écoulement de sang est turbulent et est à l'origine d'un son audible. La pression maximale correspond donc au **premier bruit audible** ; c'est la **pression systolique** (point 2). Au fur et à mesure de la baisse de la pression dans le brassard, le sang coule par intermittence dans l'artère ce qui est à l'origine





Pression artérielle : 120/80 mm Hg :



Contre pression dans le brassard supérieure à 120 mm Hg :

Pas d'écoulement dans l'artère.

Pas de son audible.

Contre pression dans le brassard entre 120 et 80 mm Hg :

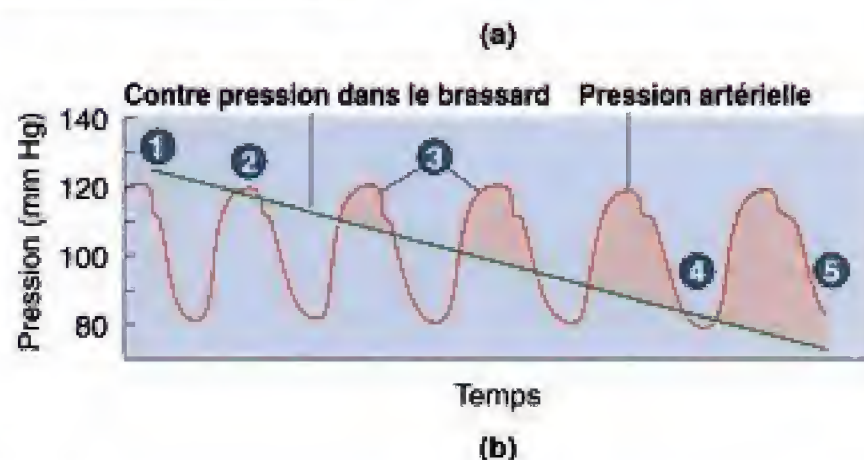
Écoulement turbulent quand la pression dans l'artère est supérieure à la contre pression dans le brassard

Son intermittent du fait de la variation de pression artérielle au cours du cycle.

Contre pression dans le brassard inférieure à 80 mm Hg :

Écoulement laminaire dans l'artère.

Pas de son audible.



(c)

# ● FIGURE 10-7

**Sphygmomanométrie.** a) Mesure de la pression artérielle avec un sphygmomanomètre. On peut faire varier la pression dans le brassard gonflable de façon à permettre ou empêcher l'écoulement du sang dans l'artère humérale sous-jacente. Tandis que le débit laminaire est inaudible, le débit turbulent cause un bruit que l'on entend à l'aide d'un stéthoscope. b) Le son dépend du rapport entre la pression dans le brassard et la pression dans l'artère. Les chiffres du schéma correspondent aux moments critiques de la mesure : 1) contre pression du brassard supérieure à la pression artérielle pendant tout le cycle : pas de son. 2) Apparition du son correspondant à la pression systolique maximale. 3) Son intermittent quand la pression sanguine dépasse périodiquement la contre pression dans le brassard. 4) Le dernier bruit correspond à la pression diastolique minimale. 5) La pression dans l'artère est supérieure à celle du brassard pendant tout le cycle. Pas de son. c) Écoulement du sang dans l'artère humérale en fonction de la pression dans le brassard et dans l'artère.

d'un bruit chaque fois que la pression dans l'artère dépasse la pression dans le brassard (points 3).

Quand celle-ci devient finalement plus basse que la pression diastolique, l'artère n'est plus écrasée à aucun moment du cycle cardiaque et l'écoulement du sang devient permanent (point 5) ;

avec le retour de l'écoulement non turbulent les bruits disparaissent. Par conséquent, la plus haute pression du brassard correspondant au dernier bruit audible est la *pression diastolique* (point 4). Dans la pratique médicale, il est conventionnel d'exprimer le résultat par le chiffre de la pression systolique placé au-



dessus de celui de la pression diastolique ; on considère que 120/80 mm Hg est la limite supérieure de la pression artérielle normale au repos.

## PRESSION DIFFÉRENTIELLE

Le pouls senti à travers la peau lors de la palpation d'une artère est lié à l'ébranlement de sa paroi sous l'effet de l'augmentation de pression dans l'artère pendant la systole : la différence entre les pressions systolique et diastolique est appelée **pression différentielle** ; celle-ci est de 40 mm Hg dans l'exemple précédent où la pression artérielle est 120/80.

## ■ La principale force motrice responsable de l'écoulement est la pression artérielle moyenne

La **pression artérielle moyenne** est la force motrice responsable de l'écoulement du sang vers les tissus pendant le cycle cardiaque. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la pression artérielle moyenne n'est pas la moyenne arithmétique entre les pressions systolique et diastolique (par exemple la pression moyenne n'est pas de 100 mm Hg quand la pression artérielle est de 120/80). Ceci est dû au fait que la pression est plus proche de la pression diastolique que de la pression systolique pendant la plus grande partie du cycle cardiaque ; à la fréquence cardiaque de repos, la diastole occupe à peu près les deux tiers du cycle contre un tiers pour la systole. On peut illustrer ceci avec l'exemple d'une voiture roulant à 130 Km/h pendant 40 min et à 190 Km/h pendant 20 min ; sa vitesse moyenne est de 150 Km/h et non pas 160 Km/h. Une bonne approximation de la pression artérielle moyenne est fournie en pratique par la formule suivante :

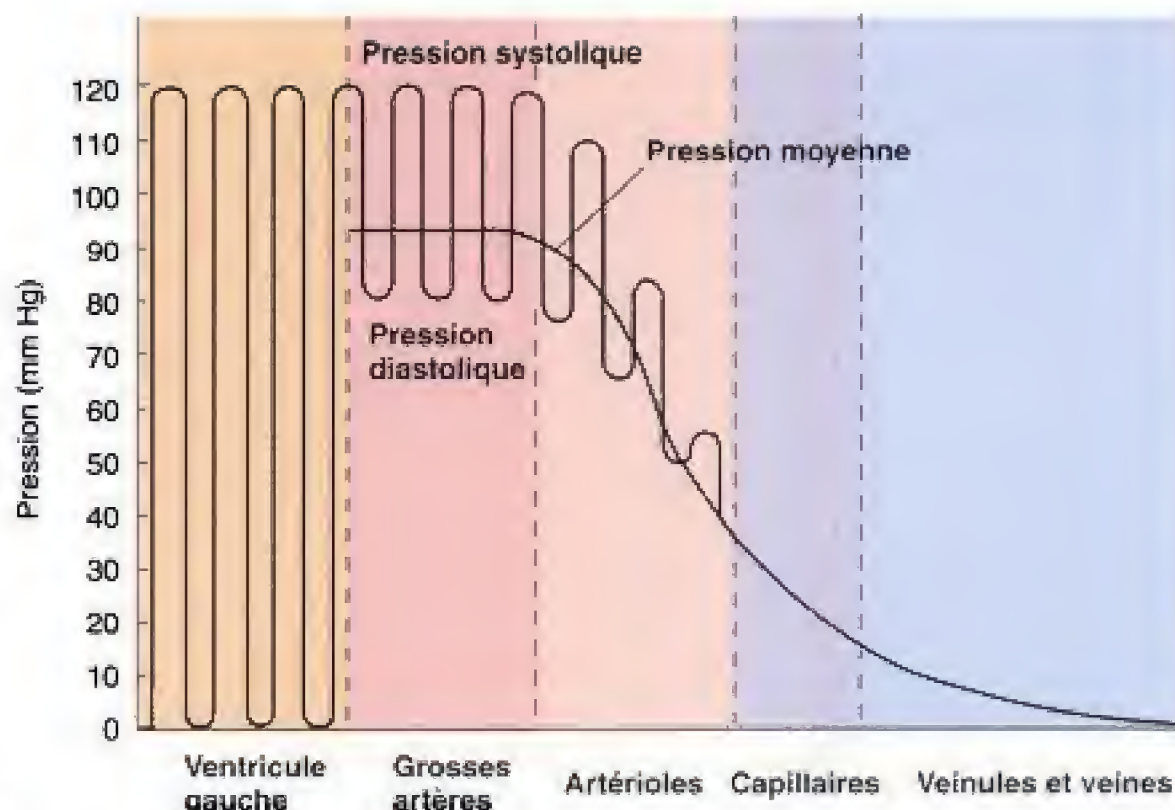
$$\begin{aligned} \text{pression artérielle moyenne} &= \\ &\text{pression diastolique} + \text{pression différentielle}/3 \\ \text{soit pour une pression artérielle de } 120/80 &= \\ 80 \text{ mm Hg} + 40 \text{ mm Hg}/3 &= 93 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

C'est cette pression moyenne que l'on prendra en compte quand on traitera plus loin de la régulation réflexe de la pression artérielle.

Comme les artères opposent peu de résistance à l'écoulement du sang, la pression artérielle moyenne est la même dans tout le réseau artériel de l'origine de l'aorte aux petites artères (● figure 10-8). Il y a une pression du sang dans tous les vaisseaux. Quand on dit d'une personne que sa pression est de tant, on sous-entend qu'il s'agit de sa pression artérielle.

## ARTÉRIOLES

Dans les organes les artères qu'ils irriguent se ramifient en de multiples artérioles



● FIGURE 10-8

La pression ventriculaire gauche va d'une pression basse (0 mm Hg) pendant la diastole à une pression forte (120 mm Hg) durant la systole. La pression artérielle, qui va de la pression systolique maximale (120 mm Hg) à la pression diastolique plus basse (80 mm Hg) durant chaque cycle cardiaque, est pratiquement la même dans toutes les artères. À cause de la forte résistance des artérioles, la pression baisse énormément et la forte amplitude de la différence de pression systolo-diastolique est convertie en pression non-pulsatile dans les artérioles.

## ■ Les artérioles sont les principaux vaisseaux résistifs.

Les artérioles sont les principaux vaisseaux résistifs du réseau vasculaire (les capillaires ont un plus petit diamètre que les artérioles et opposent cependant une moindre résistance que celles-ci à l'écoulement comme cela sera expliqué plus loin). Par opposition à la faible résistance des artères, l'importante résistance des artérioles cause une forte chute de pression qui va de pair avec l'écoulement du sang à leur niveau. En moyenne la pression tombe de la pression artérielle moyenne normale de 93 mm Hg, à 30-35 mm Hg à la sortie des artérioles soit à l'entrée des capillaires (● figure 10-8). Si la pression ne chutait pas dans les artérioles, la pression à leur sortie (c'est-à-dire à l'entrée des capillaires) serait égale à la pression artérielle ce qui entraînerait la fuite massive de liquide hors des capillaires comme nous le verrons plus loin.

C'est aussi la forte résistance des artérioles qui est responsable de la transformation du débit et de la pression pulsatile dans les artères en débit continu à pression stable dans les capillaires.

Le rayon et par conséquent la résistance des artérioles peuvent être ajustés dans chaque organe indépendamment ce qui







l'eau dans le tuyau est constante, la quantité d'eau recueillie pendant un temps donné dans chaque éprouvette dépend uniquement de la plus ou moins grande ouverture des robinets. Il n'y a pas d'eau en regard du robinet fermé (résistance infinie) et on recueille plus d'eau en regard d'un robinet complètement ouvert (faible résistance) qu'en regard d'un robinet partiellement fermé (résistance modérée).

De même plus de sang va vers les régions dont les artéριοles opposent la plus faible résistance à l'écoulement. Pendant l'exercice, par exemple, il y a non seulement augmentation du débit cardiaque, mais aussi augmentation du pourcentage de celui-ci destiné aux muscles squelettiques et au cœur par suite de la vasodilatation locale pour face à l'accroissement de leur activité métabolique. De façon concomitante, le débit de sang vers le tube digestif et les reins est réduit par suite de la vasoconstriction locale (● figure 10-11). Seul reste remarquablement inchangé le débit cérébral quelle que soit l'activité du sujet, qu'il s'agisse de l'exercice physique, de l'activité intellectuelle ou du sommeil. Bien que le débit cérébral total ne change pratiquement pas on a démontré des variations du débit local étroitement corrélées à l'activité cérébrale régionale (cf. p. 118).

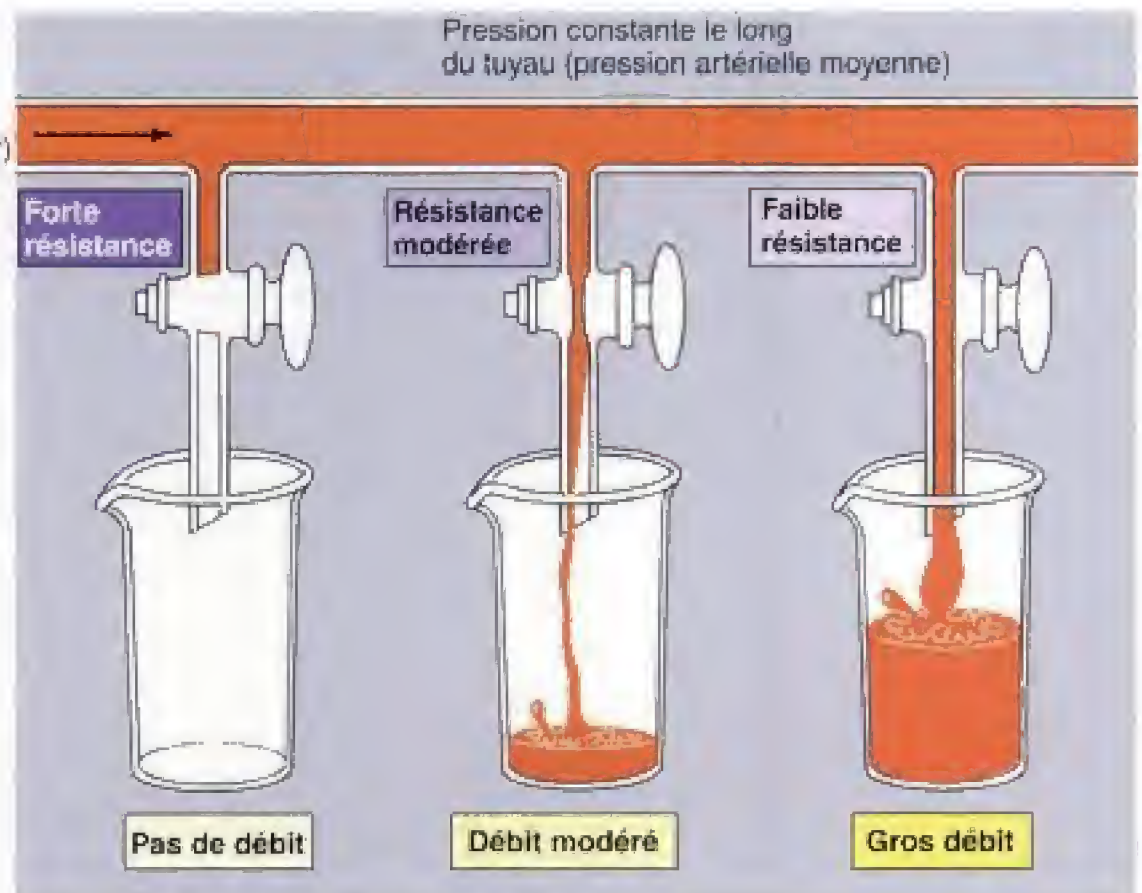
C'est par l'intermédiaire de facteurs locaux, intrinsèques, agissant sur le muscle lisse des artéριοles et modifiant donc la résistance artériolaire que se fait l'ajustement des débits régionaux. Ces facteurs locaux sont de nature physique ou chimique. Les facteurs chimiques dont dépend le rayon des artéριοles, comportent : 1) des modifications métaboliques locales ; 2) la libération de messagers chimiques d'action locale, par exemple l'histamine. Les facteurs physiques comportent 1) l'application locale de chaleur ou de froid et 2) la réponse myogène à l'étirement.

### ■ Les facteurs métaboliques locaux agissant sur le muscle lisse artériolaire sont importants pour l'ajustement du débit aux besoins des tissus

Les facteurs chimiques locaux agissant sur le muscle lisse artériolaire dépendent de modifications métaboliques dans l'organe. Leur influence est importante pour l'ajustement du débit local aux besoins métaboliques de l'organe. Ces contrôles locaux sont particulièrement importants dans les muscles squelettique et cardiaque dont les besoins métaboliques varient énormément.

#### HYPÉRÉMIE RÉACTIONNELLE

Les artéριοles sont situées au sein des tissus qu'elles irriguent et sont influencées par des facteurs locaux. Quand l'activité métabolique augmente, comme dans un muscle squelettique qui se contracte pendant un exercice, la concentration de nombreuses substances chimiques change dans le tissu. Par exemple, la concentration locale d'O<sub>2</sub> diminue du fait que les cellules en consomment plus pour entretenir la production d'ATP par la phosphorylation oxydative (cf. p. 29). Ceci ainsi que d'autres modifications chimiques locales (comme l'augmentation de CO<sub>2</sub> et aussi d'autres métabolites) cause localement le relâchement du muscle lisse et la vasodilatation artériolaire d'où l'augmentation



Les robinets représentent les artéριοles

#### ● FIGURE 10-10

Débit en fonction de la résistance à l'écoulement

régionale du débit de sang. C'est l'hypérémie réactionnelle. Des cellules, dont le métabolisme est augmenté, ont besoin de plus de sang pour recevoir plus d'O<sub>2</sub> et de nutriments et éliminer plus de déchets. L'hypérémie réactionnelle répond à ce besoin.

À l'inverse, en cas de moindre activité métabolique, comme dans un muscle squelettique au repos, et donc de moindre besoin d'apport sanguin, les changements chimiques locaux (par exemple l'augmentation de la concentration d'O<sub>2</sub>) causent la vasoconstriction et la réduction du débit de sang. Au total le débit local de sang est ajusté aux modifications locales du métabolisme sans l'intervention de l'innervation ou d'hormones.

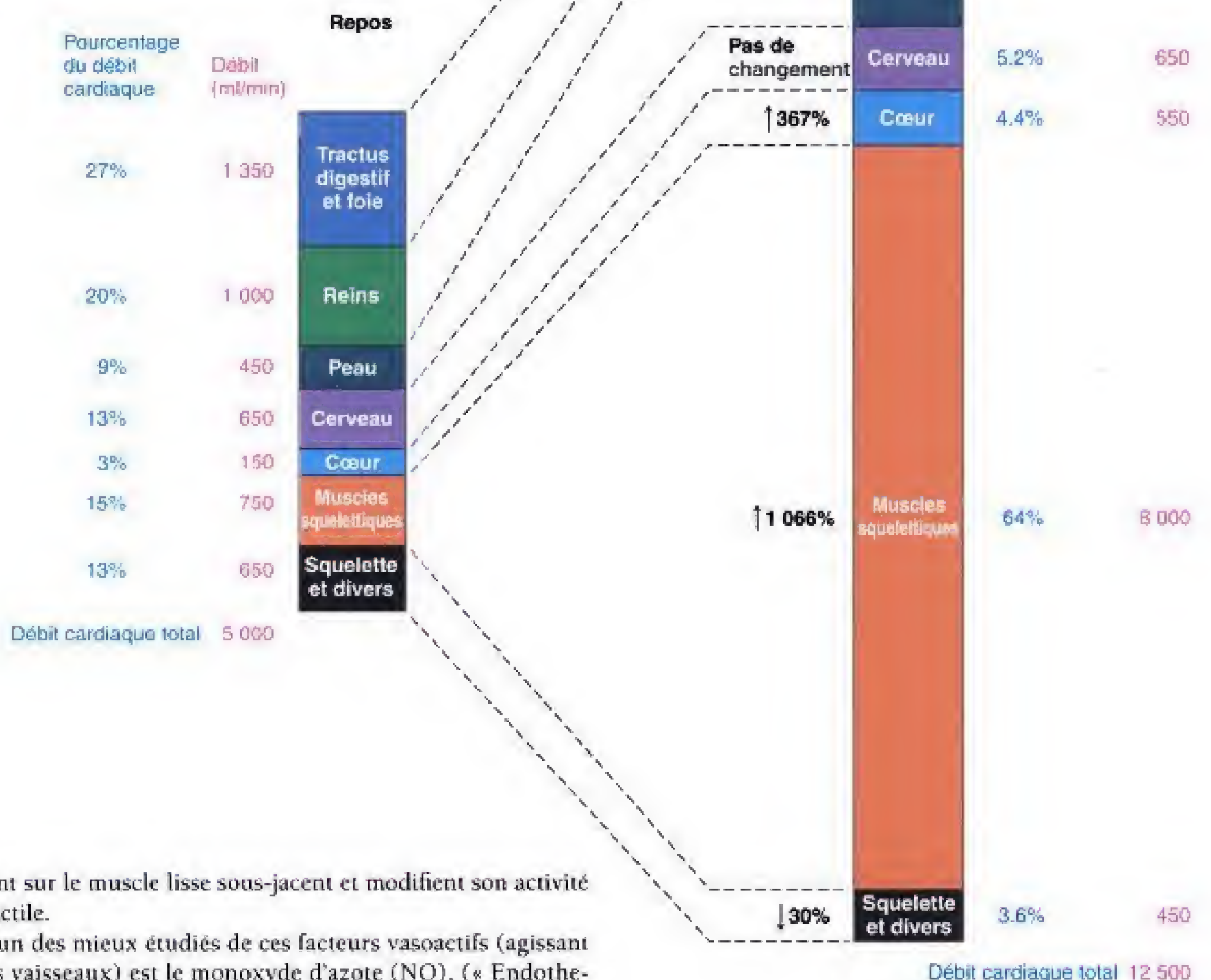
#### MÉDIATEURS VASODILATEURS D'ACTION LOCALE

Les facteurs chimiques responsables de ces ajustements « égoïstes » du diamètre des artéριοles aux besoins en débit sanguin des organes n'exercent pas un effet direct sur le muscle lisse. Les cellules endothéliales, cellules épithéliales spécialisées qui tapissent l'intérieur de tous les vaisseaux, produisent des médiateurs chimiques dont le rôle est essentiel pour régler localement le calibre des artéριοles. Encore récemment on considérait que l'endothélium n'était rien de plus qu'une barrière entre le sang et le reste de la paroi des vaisseaux. On sait maintenant que les cellules endothéliales participent activement à une série de phénomènes intéressant les vaisseaux (▲ tableau 10-2). Entre autres, elles produisent des médiateurs chimiques agissant localement sous l'effet de modifications de leur environnement chimique (par exemple la réduction locale de l'O<sub>2</sub>). Ces médiateurs



● FIGURE 10-11

**Débit cardiaque et sa répartition au repos et pendant un exercice modéré.** Pendant l'exercice, le débit cardiaque augmente et sa répartition s'ajuste en fonction des besoins dus à l'activité physique. Le pourcentage du débit cardiaque allant aux muscles squelettiques et au muscle cardiaque augmente pour apporter le supplément d'O<sub>2</sub> et de nutriments nécessaires à la plus grande consommation d'ATP. Le pourcentage du débit cardiaque allant à la peau augmente ce qui permet l'élimination de l'excès de chaleur produite par les muscles actifs. Ces augmentations sont contrebalancées par la diminution du pourcentage du débit cardiaque allant aux autres organes. Le débit sanguin cérébral ne change pas au cours des ajustements du débit cardiaque lors de l'exercice.



agissent sur le muscle lisse sous-jacent et modifient son activité contractile.

L'un des mieux étudiés de ces facteurs vasoactifs (agissant sur les vaisseaux) est le monoxyde d'azote (NO), (« Endothelial-Derived Vasoactive Relaxing Factor » ou EDRF) qui cause la vasodilatation locale en s'opposant à l'entrée du Ca<sup>2+</sup> qui déclenche la contraction des cellules du muscle lisse. Le monoxyde d'azote est une petite molécule de courte durée de vie qui a été longtemps confiné au rôle de polluant atmosphérique. De façon surprenante, on a découvert qu'il est produit dans de multiples tissus autres que l'endothélium et qu'il a un nombre étonnant d'activités physiologiques.

Il semble bien que le NO soit un des plus importants messagers chimiques d'action locale dans l'organisme comme le montre la liste suivante des rôles qui ont été identifiés (▲ tableau 10-3) ; comme on voit, le NO est un médiateur ubiquitaire qui intervient dans de nombreuses régions de l'organisme.

Les cellules endothéliales libèrent d'autres médiateurs chimiques importants que le NO-EDRF. L'endothéline, une autre substance vasoactive, est un peptide qui est l'un des plus puissants vasoconstricteurs connus. D'autres facteurs chimiques produits par l'endothélium en réponse à la modification prolongée du débit de sang dans un organe causent des adaptations à long



#### ▲ TABLEAU 10-2

##### Fonctions des cellules endothéliales

- Tapissent les vaisseaux et les cavités cardiaques.
- Sécrètent des substances vasoactives en réponse à des modifications chimiques ou physiques locales ; ces substances causent le relâchement (vasodilatation) ou la contraction (vasoconstriction) du muscle lisse sous-jacent.
- Sécrètent des substances qui stimulent la croissance de néo-vaisseaux et la prolifération du muscle lisse de la paroi vasculaire.
- Contribuent à l'échange dans les capillaires de matériaux entre le sang et les tissus voisins grâce au transport vésiculaire (cf. p 59).
- Influencent la formation du clou plaquettaire et la dissolution du caillot (cf. chapitre 11).
- Contribuent à modifier la perméabilité de la paroi des capillaires en se contractant plus ou moins ce qui modifie la taille des pores entre les cellules endothéliales adjacentes.

#### ▲ TABLEAU 10-3

##### Rôles du monoxyde d'azote

- Le NO cause le relâchement du muscle lisse artériolaire. C'est ainsi qu'il a un rôle important dans le contrôle local du débit sanguin dans les tissus et dans la régulation de la pression artérielle.
- En dilatant les artéioles du pénis et du clitoris le NO est le médiateur de l'érection qui est due à l'engorgement brusque de ces organes sexuels par le sang.
- Le NO appartient à l'arsenal de la guerre chimique menée par les macrophages, grandes cellules phagocytaires du système immunitaire, contre les bactéries et les cellules cancéreuses.
- Le NO agit sur les plaquettes sanguines et intervient dans la coagulation du sang à l'endroit de lésion vasculaire.
- Le NO est aussi un nouveau type de neurotransmetteur dans le cerveau et ailleurs dans le système nerveux.
- Le NO joue un rôle dans la mémoire à long terme.
- En favorisant le relâchement du muscle du tube digestif, le NO contribue à la régulation du péristaltisme, un type de contraction qui fait progresser le contenu du tube digestif.
- Le NO relâche le muscle lisse des voies aériennes ce qui facilite le passage de l'air entrant et sortant des poumons.
- Le NO joue peut-être un rôle dans le relâchement du muscle squelettique.

terme des réseaux vasculaires qui retentissent sur le débit local. Certaines substances chimiques, par exemple stimulent la formation de néo-vaisseaux, un processus appelé angiogenèse.

#### ■ La libération locale d'histamine cause la dilatation pathologique des artéioles

L'histamine est un autre médiateur local qui agit sur le muscle lisse artériolaire, mais elle n'est pas produite en réponse à des modifications du métabolisme local et ne provient pas de l'endothélium. L'histamine, qui ne participe pas normalement au contrôle du débit sanguin local, est importante dans certaines situations pathologiques.



Elle est synthétisée et stockée dans des cellules spécialisées de certains tissus conjonctifs (les mastocytes) et dans certaines cellules sanguines (les basophiles). Elle est libérée en cas de lésion tissulaire ou de phénomènes allergiques et agit comme un médiateur paracrine dans la région atteinte (cf. p. 93). Elle est la cause principale de vasodilatation et de fuite de plasma hors des capillaires dans une région lésée. L'augmentation du débit local de sang produit la rougeur et contribue au gonflement au cours des réactions inflammatoires (cf. chapitre 11 pour plus de détails).

#### ■ Les facteurs physiques qui agissent sur le rayon des artéioles sont la température et l'étirement

Parmi les facteurs influençant le muscle lisse artériolaire, l'effet de changements de la température locale est mis à profit en clinique mais celui qui a la plus grande importance physiologique est l'étirement.

##### APPLICATION LOCALE DE CHAUD OU DE FROID



L'application de chaleur entraîne la vasodilatation artériolaire locale ce qui est mis à profit pour augmenter le débit dans une zone donnée. Inversement l'application de froid sous forme de vessies de glace sur une région inflammatoire est cause de vasoconstriction ce qui réduit le gonflement en s'opposant à l'effet vasodilatateur de l'histamine par exemple à l'occasion d'une entorse articulaire.

##### RÉPONSE MYOGÉNIQUE À L'ÉTIREMENT

Le muscle lisse artériolaire répond à l'étirement passif en augmentant son activité myogène ce qui s'oppose à l'étirement passif initial. Inversement, la diminution de l'étirement cause la diminution du tonus myogène. Des substances vasoactives contribuent probablement aux réponses à ce stimulus mécanique. Le



degré de l'étirement passif dépend du volume de sang arrivant dans les artérioles. Par exemple, quand la pression artérielle baisse (à la suite d'une hémorragie ou d'une défaillance de la pompe cardiaque par exemple) la force motrice est réduite et l'apport de sang aux organes diminue. Ensemble, les métabolites paracrines et la diminution de l'étirement des artérioles favorisent la vasodilatation qui tend à rétablir l'apport de sang aux tissus.

Ainsi s'achève la discussion du contrôle local du rayon des artérioles. Abordons maintenant son contrôle extrinsèque.

## ■ Le contrôle sympathique extrinsèque du rayon des artérioles est important pour la régulation de la pression artérielle

Ces facteurs extrinsèques sont nerveux et hormonaux, le rôle du système nerveux sympathique étant primordial dans le contrôle de la pression artérielle. Le sympathique innerve le muscle artériolaire partout dans l'organisme à l'exception du cerveau. Une certaine activité sympathique permanente contribue au tonus vasculaire et l'augmentation de l'activité sympathique cause une vasoconstriction artériolaire généralisée ; à l'opposé sa diminution est cause de vasodilatation. Ces changements généralisés de l'état des artérioles retentissent sur la pression artérielle à cause de leur effet sur la résistance vasculaire systémique.

### INFLUENCE DE LA RÉSISTANCE VASULAIRE SYSTÉMIQUE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE

La relation  $\dot{Q} = \Delta P / R$  s'applique à l'ensemble de la circulation systémique tout autant qu'à un vaisseau ou à une circulation locale isolée.

- $\dot{Q}$  : dans la circulation considérée dans son ensemble, le débit ( $\dot{Q}$ ) dans la circulation pulmonaire ou dans la circulation systémique est égal au débit cardiaque.
- $\Delta P$  : la différence de pression pour la circulation systémique est la pression artérielle moyenne. ( $\Delta P$  est la différence entre la pression à l'entrée et à la sortie du réseau systémique). À l'entrée, c'est la pression artérielle moyenne du sang sortant du ventricule gauche soit 93 mm Hg environ, à la sortie, la pression dans l'oreillette droite qui est proche de 0 mm Hg. Dans cet exemple,  $\Delta P = 93 - 0 = 93$  mm Hg, ce qui est la pression artérielle moyenne).
- La résistance opposée par tous les vaisseaux périphériques est la résistance systémique totale ( $R$ ) qui est essentiellement due à la résistance des artérioles puisque celles-ci sont les principaux vaisseaux résistifs.

En réarrangeant la relation pour la circulation systémique,

$$\dot{Q} = \Delta P / R$$

et

$$\Delta P = \dot{Q} \times R$$

il vient

$$\begin{aligned} \text{Pression artérielle moyenne} = \\ \text{Débit cardiaque} \times \text{résistance vasculaire systémique} \end{aligned}$$

Par conséquent, la résistance opposée par l'ensemble des artérioles a un effet considérable sur la pression artérielle. On peut faire une analogie avec un barrage qui réduit le débit vers l'aval et cause la montée de pression dans le bief d'amont au fur et à mesure de son remplissage. De la même façon, la vasoconstriction diffuse sous l'effet de la stimulation sympathique tend à réduire le débit vers les tissus et à faire monter la pression artérielle ce qui entraîne l'augmentation de la force motrice responsable de l'écoulement du sang vers les tissus.

Ces effets sont à première vue contradictoires. À quoi sert l'augmentation de la force motrice en faisant monter la pression artérielle tout en réduisant le débit dans les organes en diminuant le diamètre de leurs vaisseaux nourriciers ? En fait la réponse des artérioles à la stimulation sympathique contribue bien au maintien de la force motrice responsable de l'écoulement du sang vers tous les organes. La quantité de sang reçue par chacun d'eux est déterminée par les effets respectifs de la stimulation sympathique et des facteurs vasomoteurs intrinsèques susceptibles de s'y opposer. S'il y avait vasodilatation de toutes les artérioles, il y aurait chute considérable de la pression artérielle qui ne serait plus suffisante pour entraîner la perfusion des tissus par le sang. On peut faire l'analogie avec la pression de l'eau dans la tuyauterie domestique. Si la pression est suffisante, on obtient un débit suffisant à n'importe lequel des robinets même s'ils sont tous ouverts. Ce n'est pas le cas quand la pression est trop basse même si les robinets sont ouverts au maximum. L'effet vasoconstricteur généralisé, sauf au cerveau, du sympathique contribue à maintenir une pression artérielle suffisante pour que les organes soient correctement perfusés quel que soit l'effet dans chacun d'eux des facteurs intrinsèques dont dépend la résistance artériolaire locale.

Il n'y a pas de vasoconstriction cérébrale sous l'action de la stimulation sympathique. Ceci est important car il est essentiel que le cerveau, qui a en permanence besoin d'O<sub>2</sub>, reçoive le même débit sanguin quoiqu'il se passe dans le reste de l'organisme.

Le système sympathique contribue efficacement au maintien de la pression artérielle de sorte qu'il y ait en permanence une force motrice suffisante pour que le cerveau soit irrigué, même s'il doit l'être aux dépens d'autres organes qui résistent mieux au manque d'O<sub>2</sub>. Ce sont des facteurs locaux qui sont responsables de l'augmentation du débit dans certains organes (muscles squelettiques et cœur) en cas de nécessité.

### LE CONTRÔLE LOCAL PEUT L'EMPORTER SUR LA VASOCONSTRICTION D'ORIGINE SYMPATHIQUE

C'est dans les muscles squelettiques et le muscle cardiaque que les facteurs intrinsèques sont capables de s'opposer le plus efficacement à la vasoconstriction sympathique. Par exemple, quand on pédale sur une bicyclette, il y a une forte vasodilatation dans les muscles des membres inférieurs en dépit de la vasoconstriction généralisée due à la stimulation sympathique liée à l'exercice. Il y a donc augmentation du débit dans les muscles des membres inférieurs mais pas dans ceux des membres supérieurs. Le débit augment donc dans les muscles actifs des membres inférieurs mais pas dans ceux inactifs des membres supérieurs.



## ABSENCE D'INNERVATION PARASYMPATHIQUE DES ARTÉRIOLES

Il n'y a pas d'innervation parasympathique dans l'immense majorité des artéριοles à l'exception de celles du pénis et du clitoris où la vasodilatation aiguë due au NO est largement responsable de l'érection. Dans le reste de l'organisme, c'est la diminution de l'activité tonique du système sympathique qui est cause de vasodilatation, notamment pour la régulation à court terme de la pression artérielle. Quand celle-ci tend à dépasser sa valeur normale, il y a diminution réflexe de l'activité vasoconstrictrice du système sympathique avec comme conséquence une vasodilatation diffuse qui contribue à faire baisser la pression artérielle.

## ■ Les centres cardiovasculaires du bulbe et plusieurs hormones règlent la pression artérielle

Les centres cardiovasculaires situés dans le bulbe rachidien sont les principaux responsables de l'activité sympathique destinée aux artéριοles. Il s'agit de centres intégrateurs pour la régulation de la pression artérielle (cf. plus loin dans ce chapitre). D'autres régions de l'encéphale agissent sur la distribution du débit cardiaque, notamment l'hypothalamus où sont situés des centres de la thermorégulation responsables des modifications du débit cutané qui contrôlent les pertes de chaleur de l'organisme vers l'environnement.

En plus de l'influence de réflexes, les artéριοles sont aussi soumises à celle de plusieurs hormones circulantes. Parmi celles-ci, il y a l'adrénaline de la médullosurrénale, qui renforce l'action du système sympathique dans la plupart des organes, l'hormone antidiurétique (ou vasopressine) et l'angiotensine II qui contrôlent l'équilibre hydroélectrolytique. L'hormone antidiurétique s'oppose à la perte d'eau par les reins au cours de la formation de l'urine. L'angiotensine II fait partie d'un système hormonal, le système *rénine-angiotensine-aldostérone*, fondamental pour la conservation du sel au cours de la formation de l'urine par le rein et, par conséquent, pour la conservation de l'eau puisque le sel est le principal facteur de la pression osmotique du LEC. Ces hormones contribuent donc à l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme et au contrôle du volume plasmatique et de la pression artérielle.

En outre, l'angiotensine II et l'hormone antidiurétique sont de puissants vasoconstricteurs. Leur rôle est notamment important dans certaines situations, par exemple au cours de l'hémorragie. La perte brutale de sang déclenche la production de ces deux hormones ce qui contribue au rétablissement du volume plasmatique d'une part et, par leur effet vasoconstricteur, de la pression artérielle d'autre part (ces hormones seront discutées plus à fond dans des chapitres ultérieurs).

Ainsi s'achève la discussion des différents facteurs dont dépend la résistance vasculaire systémique et dont le plus important est le contrôle du diamètre des artéριοles. Ces facteurs sont résumés dans la ● figure 10-12.

## CAPILLAIRES

Les capillaires, siège d'échanges de matière entre le sang et les tissus, sont très ramifiés et conduisent le sang à proximité de toutes les cellules.

## ■ Les capillaires sont idéalement situés en vue d'échanges

Il n'y a pas de transporteurs dans la paroi des capillaires à l'exception de ceux qui font partie de la barrière hémato-encéphalique (cf. p. 113). Les échanges à travers la paroi des capillaires se font surtout par diffusion. Les capillaires sont idéalement parfaitement adaptés pour rendre la diffusion efficace en accord avec la loi de Fick (cf. p. 52) puisqu'ils réduisent la distance à parcourir et que la surface et le temps disponibles sont grands.

## FACTEURS FACILITANT LA DIFFUSION DANS LES CAPILLAIRES

1. Les molécules qui diffusent ont un court trajet à parcourir pour aller du sang aux cellules à cause de la finesse de la paroi des capillaires et de la proximité entre toutes les cellules et ceux-ci. Ceci est important puisque la diffusion est d'autant plus rapide que la distance à parcourir est plus petite.

- a. La paroi des capillaires est très mince (1  $\mu\text{m}$  soit 100 fois moins que l'épaisseur d'un cheveu) ; elle est faite d'une seule couche de cellules endothéliales aplaties et ne comporte ni muscle lisse, ni tissu conjonctif.
- b. Le calibre des capillaires est si petit — leur diamètre est de 7  $\mu\text{m}$  en moyenne — que les globules rouges, dont le diamètre est de 8  $\mu\text{m}$ , passent en file indienne en se déformant et que le plasma est soit au contact même soit à peu de distance de leur paroi interne.
- c. Du fait de la ramification, on estime qu'aucune cellule n'est à plus de 0,01 cm d'un capillaire.

1. Comme il y a énormément de capillaires, de 10 à 40 milliards selon les estimations, la surface totale d'échange est très grande, de l'ordre de 600  $\text{m}^2$ . Malgré leur grand nombre, les capillaires ne contiennent guère plus de 5 % du volume sanguin total soit environ 250 ml alors que le volume total est d'environ 5 000 ml. Il y a donc un petit volume de sang au contact d'une très grande surface. Si celle-ci était transformée en une surface plate et si le sang était étalé dessus, ce serait à peu près équivalent à l'étalement d'un demi-litre de peinture sur le plancher d'une salle de sport. Ce serait une couche bien peu épaisse !

2. La vitesse du sang dans les capillaires est plus faible qu'en tout autre endroit de la circulation. Ceci est dû à leur extraordinaire ramification. Voyons pourquoi le sang coule lentement dans les capillaires.

## PETITE VITESSE DU SANG DANS LES CAPILLAIRES

Il ne faut pas confondre le *débit* qui est le volume de sang passant dans un segment donné de la circulation par unité de temps (c'est de lui qu'il s'agit dans la relation pression/débit/résistance) et la *vitesse de l'écoulement* qui est la distance linéaire parcourue par le sang par unité de temps. Comme la circulation est un circuit fermé le débit est le même à travers toute section cumulative de la circulation et est par nécessité égal au débit cardiaque. Par exemple si le débit cardiaque est de 5 l/min, le retour veineux et le débit à travers la surface de section cumulative des artères, des artéριοles ou des capillaires sont aussi égaux à 5 l/min.

Par contre, la vitesse d'écoulement varie dans les différents segments de la circulation ; elle est en effet inversement proportionnelle à la surface de section cumulative de chaque segment. Alors même que la surface de section d'un capillaire est toute



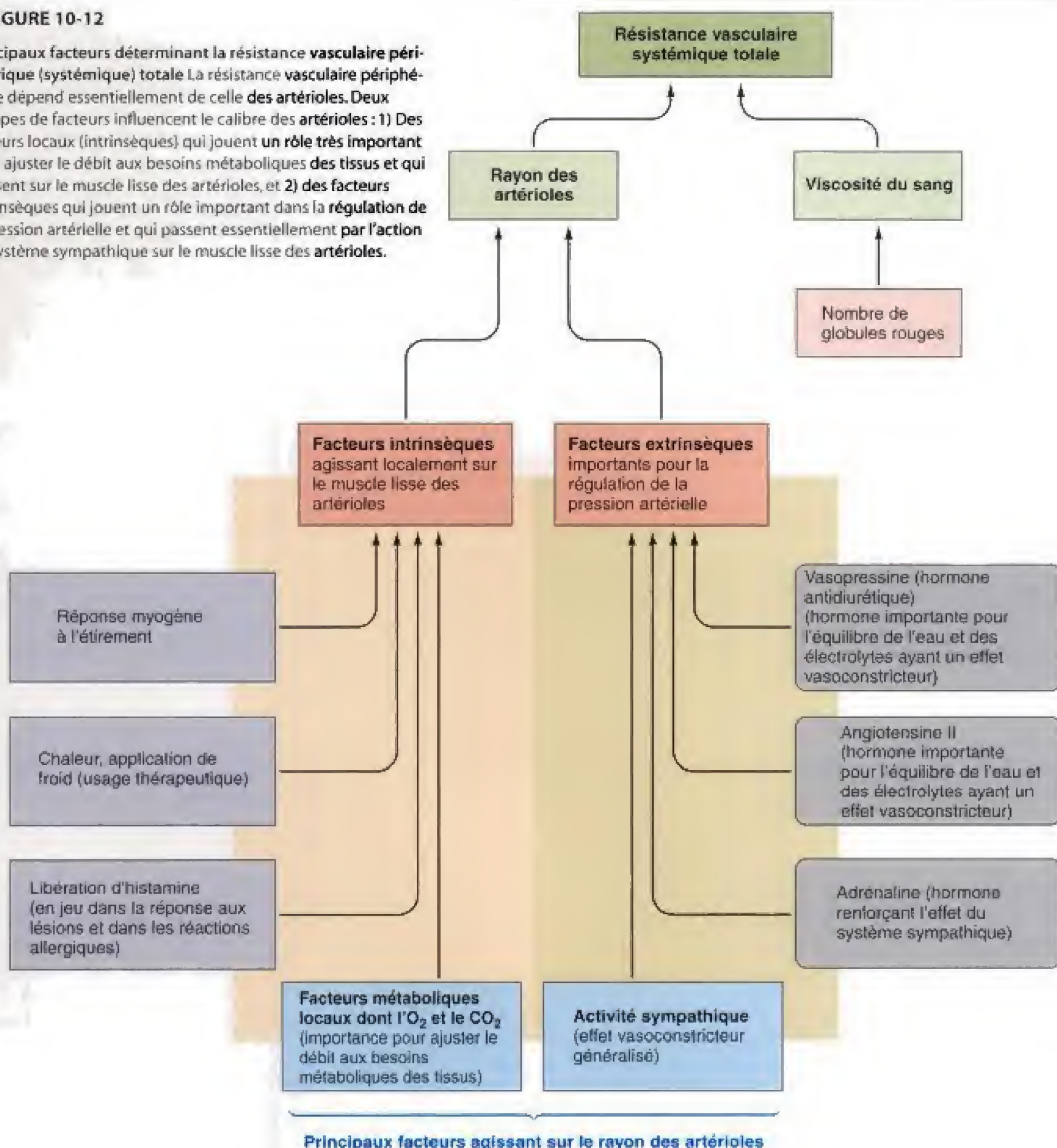
petite par comparaison à celle de l'aorte, la surface de section cumulative de tous les capillaires est 1.300 fois plus grande que la surface de section de l'aorte. De ce fait, le sang ralentit considérablement dans les capillaires (● figure 10-14). Ceci donne le temps nécessaire aux échanges de nutriments et de produits finals du métabolisme entre le sang et les tissus, échanges qui

sont la véritable finalité de l'appareil circulatoire. Dans les veines formées par confluences successives, la surface de section diminue et la vitesse du sang retournant au cœur augmente.

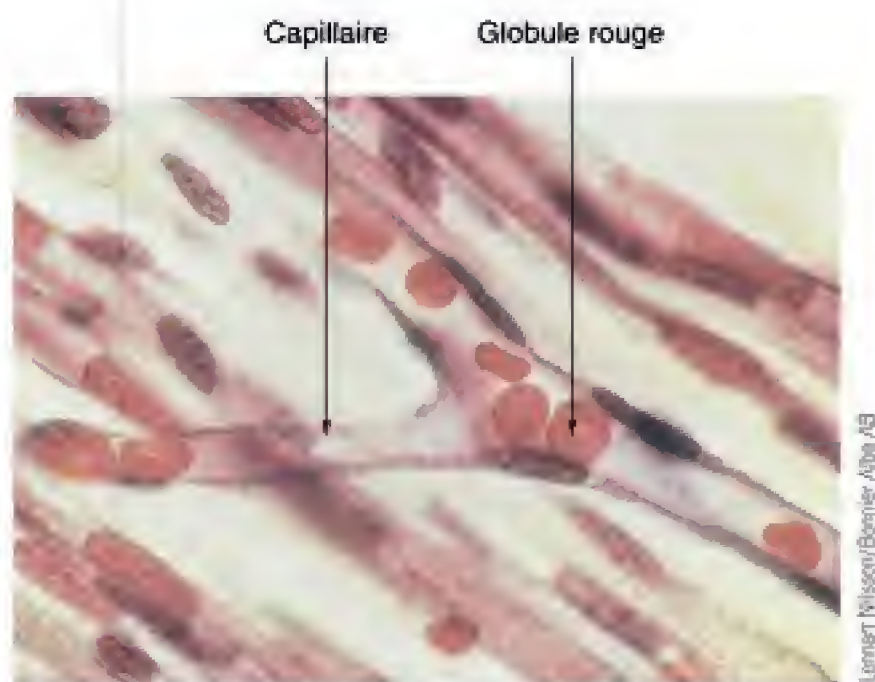
On peut faire l'analogie avec une rivière (les artères) qui s'élargit formant un lac (les capillaires) et qui redevient une rivière étroite (les veines) (● figure 10-15). Le débit d'eau est le

## ● FIGURE 10-12

Principaux facteurs déterminant la résistance vasculaire périphérique (systémique) totale. La résistance vasculaire périphérique dépend essentiellement de celle des artérioles. Deux groupes de facteurs influencent le calibre des artérioles : 1) Des facteurs locaux (intrinsèques) qui jouent un rôle très important pour ajuster le débit aux besoins métaboliques des tissus et qui agissent sur le muscle lisse des artérioles, et 2) des facteurs extrinsèques qui jouent un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et qui passent essentiellement par l'action du système sympathique sur le muscle lisse des artérioles.







● FIGURE 10-13

**Réseau capillaire.** Photographie d'un réseau capillaire. Le diamètre du capillaire est si petit que les globules rouges y passent en file indienne.

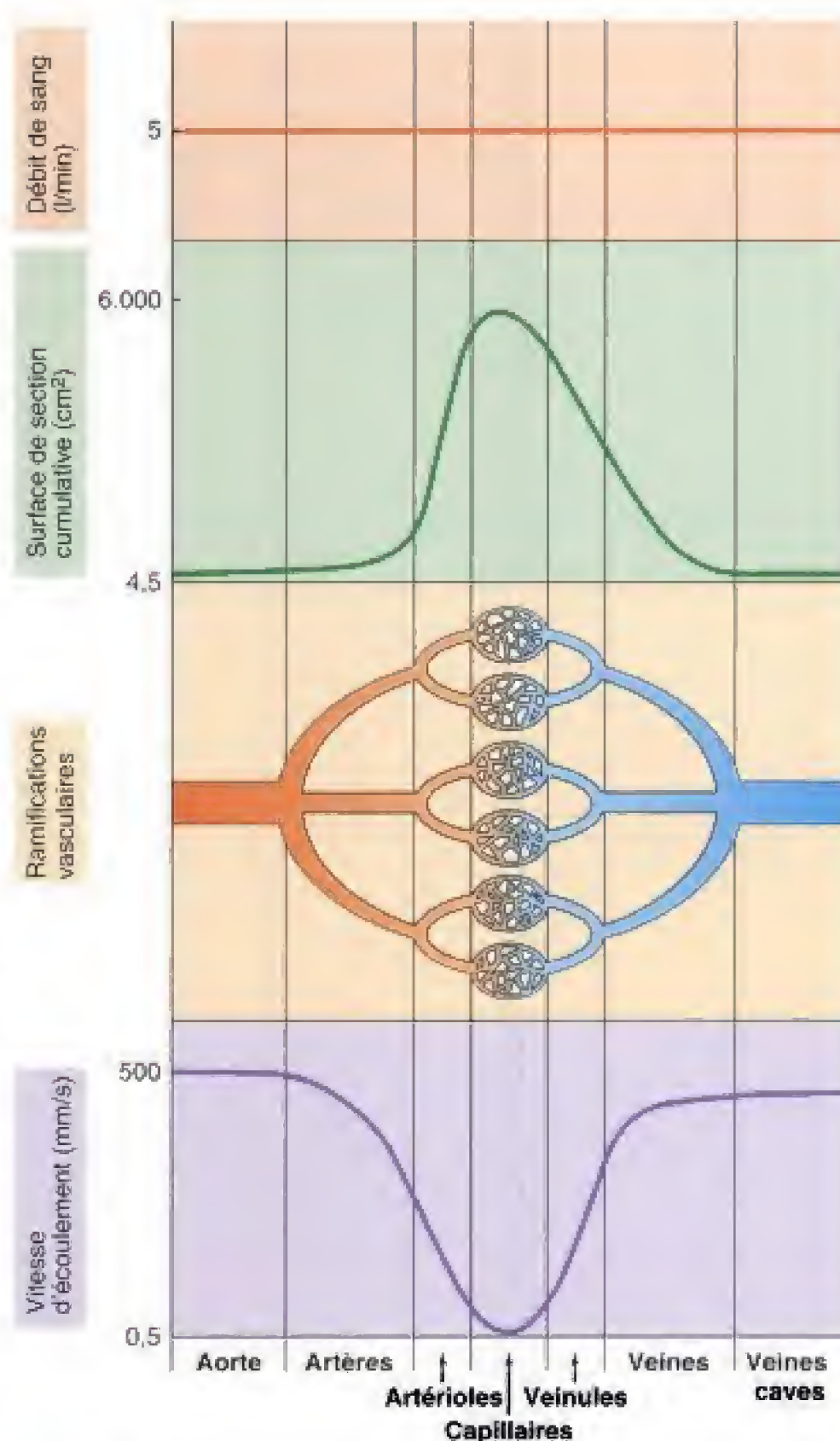
même sur toute la longueur de ce système ; c'est-à-dire que le même volume d'eau s'écoule par unité de temps en face de n'importe quel endroit de la berge des rivières ou du lac. Mais la vitesse de l'écoulement est plus lente là où le lac est large que dans la rivière étroite parce que le même volume d'eau franchit une plus courte distance quand il est étalé en largeur dans le lac que quand il est à l'étroit dans la rivière. On voit aisément le courant dans la rivière mais pas à la surface du lac.

Du fait de leur énorme surface de section totale, la résistance à l'écoulement du sang opposée par l'ensemble des capillaires est faible alors même que le rayon de chacun d'entre eux est tout petit. Leur résistance est non seulement faible comparée à celle des artérioles mais, à la différence de celle-ci, elle n'est pas soumise à des mécanismes d'ajustement.

### ■ Les pores de la paroi capillaire laissent passer des substances hydrosolubles de petite taille

La diffusion dépend de la perméabilité de la paroi des capillaires aux différentes substances échangées. Les cellules endothéliales sont étroitement ajustées comme les pièces d'un puzzle, mais dans la plupart des capillaires, il y a de petits interstices, des pores à contenu aqueux à la jonction entre les cellules (● figure 10-16). Ces pores laissent passer des substances hydrosolubles. Les substances liposolubles, comme l' $O_2$  et le  $CO_2$ , passent aisément au travers des cellules endothéliales elles-mêmes en se dissolvant dans la double couche lipidique de leur membrane. Les grosses molécules qui ne sont pas liposolubles ne peuvent pas normalement traverser la paroi de la plupart des capillaires.

On a longtemps considéré que la paroi des capillaires était un simple tamis passif. Toutefois on sait maintenant qu'il se produit, même dans des situations normales, des modifications des cellules endothéliales ; en réponse à des signaux appropriés, elles modifient leur agencement modifiant ainsi la taille des pores. La perméabilité de la paroi d'un capillaire donné n'est donc pas invariable. Par exemple l'histamine augmente la perméabilité des capillaires en faisant se contracter les cellules endothéliales ce

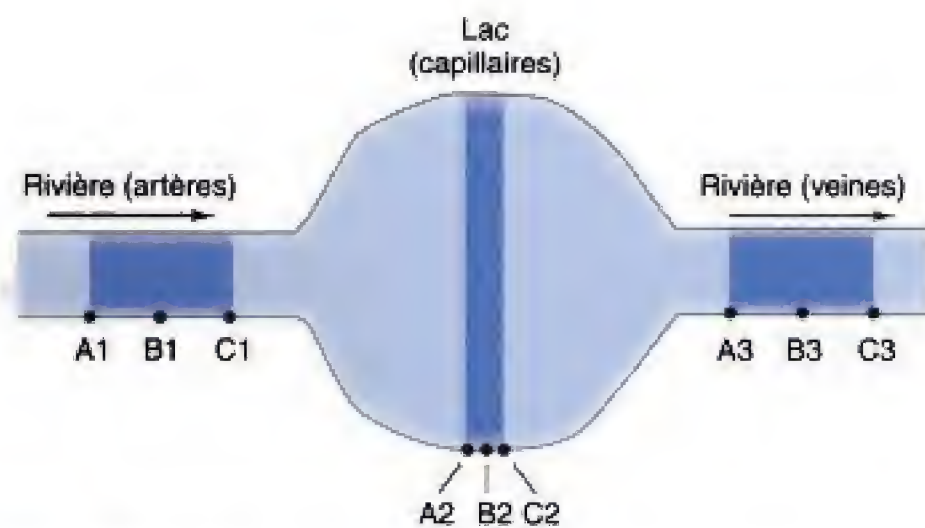


● FIGURE 10-14

**Débit et vitesse du sang en fonction de la surface de section cumulative des vaisseaux.** Le débit total (courbe rouge) est le même à tout niveau du réseau vasculaire systémique et est égal au débit cardiaque (5 l/min au repos). La vitesse de l'écoulement (courbe violette) varie le long du réseau vasculaire de façon inverse à la surface de section cumulative (courbe verte). Noter que la vitesse est la plus faible dans les capillaires qui ont la plus grande surface de section cumulative.

qui élargit les pores entre elles. Ceci n'est pas dû à une contraction musculaire car il n'y a pas de muscle lisse dans la paroi des capillaires, mais est dû à la présence de complexes actine-myo-





● FIGURE 10-15

Relation entre la surface de section et la vitesse d'écoulement.

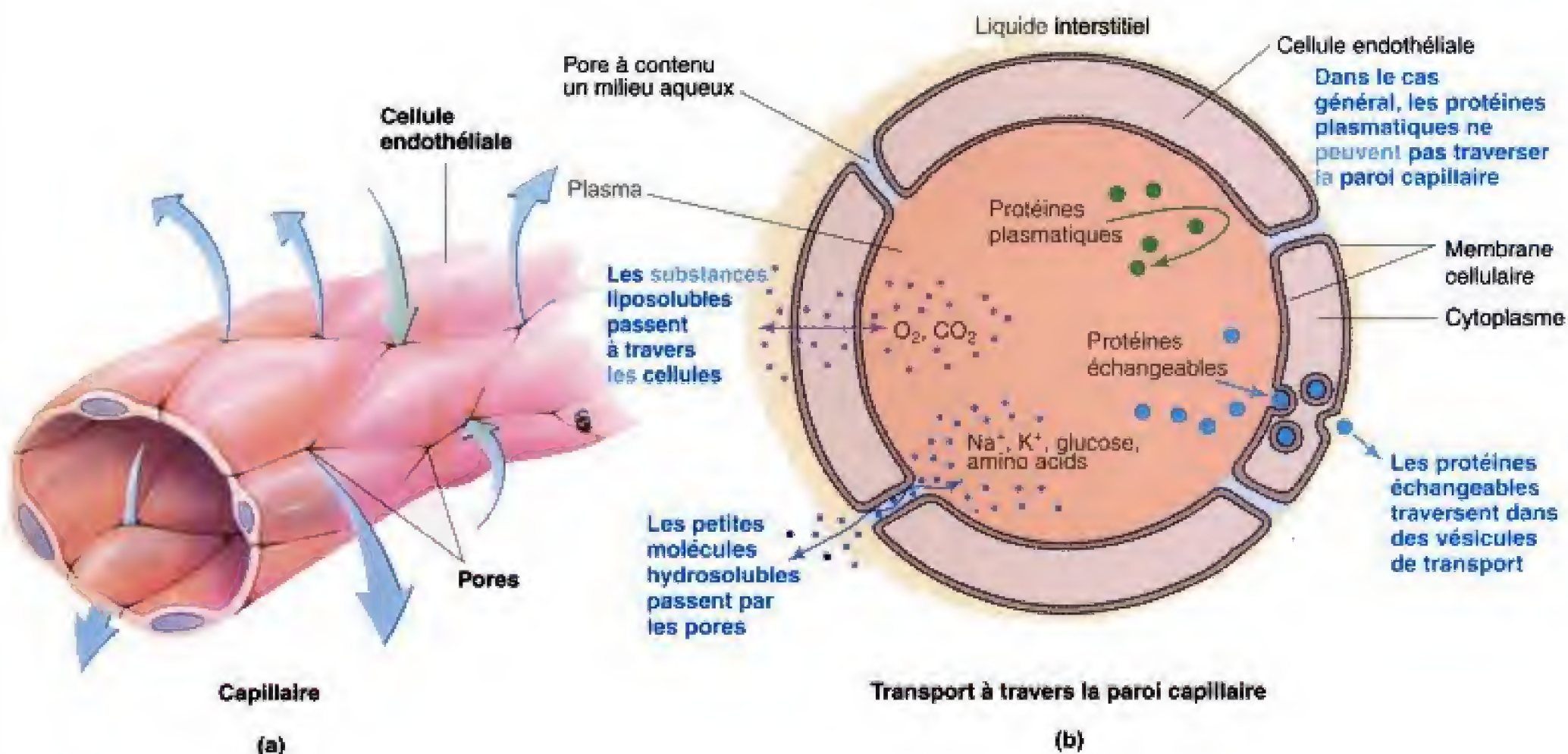
Les trois rectangles bleu foncé représentent un même volume d'eau. En une minute le volume avance de A à C ; par conséquent un même volume d'eau passe aux points B1, B2 et B3 pendant cette minute, c'est-à-dire que le débit y est le même. Cependant, pendant cette même minute, la distance parcourue par l'eau pour aller d'A2 à C2 dans le grand lac est beaucoup plus courte que pour aller d'A1 à C1 et d'A3 à C3 dans la rivière étroite. La vitesse de l'eau est donc beaucoup plus lente dans le grand lac que dans la rivière. De même, la vitesse du sang est bien moindre dans les capillaires que dans les artères et les veines.

sine dans les cellules endothéliales de la paroi. Du fait de la présence de plus grands interstices, les capillaires « fuient » plus de sorte que des protéines plasmatiques normalement confinées dans le plasma s'échappent vers les tissus où elles exercent un effet osmotique. Ceci est avec la vasodilatation causée par l'histamine et d'autres médiateurs paracrines la cause du gonflement et de la rougeur caractéristiques de l'inflammation.

Le transport vésiculaire contribue dans une certaine mesure au passage de matière à travers l'endothélium. Les grosses molécules non liposolubles, par exemple les hormones protéiques, sont transportées entre le sang et les tissus par des vésicules d'endocytose ou d'exocytose d'une face à l'autre de la paroi capillaire (cf. p. 60).

● FIGURE 10-16

Échanges à travers la paroi des capillaires a) Des interstices entre les cellules endothéliales forment des pores dans la paroi des capillaires. b) Représentation schématique de la section transversale d'un capillaire. Les petites molécules hydrosolubles passent du plasma au liquide interstitiel dans le contenu aqueux des pores. Les échanges de substances liposolubles se font à travers les cellules endothéliales. Les protéines traversent dans des vésicules de transport. Dans la plupart des capillaires, les protéines plasmatiques ne traversent pas la paroi des capillaires.





## ■ Le liquide interstitiel est un intermédiaire passif entre le sang et les tissus

Les échanges ne se font pas directement entre le sang et les cellules. Le liquide interstitiel, qui est le véritable environnement immédiat des cellules, joue le rôle d'intermédiaire. Le plasma du sang circulant ne constitue que 20 % du LEC. Les 80 % restants sont le liquide interstitiel dans lequel baignent toutes les cellules de l'organisme. Les échanges de matière, qui ont lieu entre les cellules et le liquide interstitiel, dépendent des propriétés des membranes cellulaires ; il s'agit soit de diffusion passive (du fait d'un gradient électrochimique ou de diffusion facilitée) soit de transports actifs (par un transporteur actif ou par des vésicules de transport) (cf. ▲ tableau 3-2, p. 60).

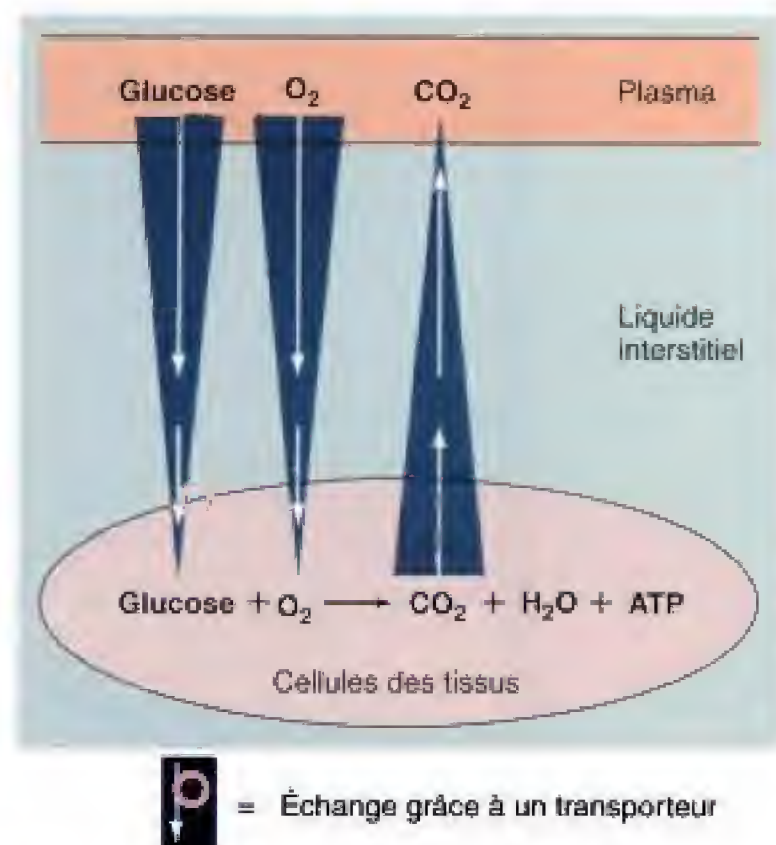
À l'opposé les échanges entre le plasma et le liquide interstitiel à travers la paroi des capillaires se font surtout de façon passive. Les transports vésiculaires à travers cette membrane sont les seuls qui coûtent de l'énergie. Du fait de la perméabilité de cette paroi, la composition du liquide interstitiel est pratiquement identique à celle du plasma à l'exception des grosses protéines confinées dans le secteur vasculaire. Dans l'étude des échanges entre le sang et les cellules il faut garder à l'esprit le rôle d'intermédiaire passif du liquide interstitiel.

Les échanges entre le sang et les tissus voisins à travers la paroi capillaire se font de deux façons : 1) par diffusion passive sous l'effet d'une différence de concentration, mécanisme primordial pour de nombreuses substances dissoutes, et 2) par passage de liquide, un phénomène de nature différente qui joue un rôle déterminant dans la répartition du LEC entre les compartiments intra- et extravasculaire. Étudions ces deux mécanismes en commençant par la diffusion.

## ■ La diffusion à travers la paroi des capillaires est importante pour les échanges de substances dissoutes

La diffusion sous l'effet de différences de concentration est le principal mode de passage de substances dissoutes à travers la paroi des capillaires qui est dépourvue de transporteurs. La composition chimique du sang artériel est contrôlée étroitement de sorte que la concentration des différentes substances dissoutes en favorise les échanges dans le bon sens à travers la paroi des capillaires. Les organes de conditionnement du sang enrichissent en permanence le sang en  $O_2$  et nutriments et en retirent du  $CO_2$  et des produits de déchet. Dans le même temps, les cellules prélèvent dans le sang ce qui leur est nécessaire et y rejettent les résidus de leur métabolisme. Au fur et à mesure que les cellules consomment de l' $O_2$  et du glucose, le sang apporte ces matériaux vitaux de sorte que soit entretenue la différence de concentration responsable de leur diffusion du sang vers les cellules en passant par le liquide interstitiel. Simultanément, la diffusion nette de  $CO_2$  et d'autres résidus du métabolisme des cellules vers le sang se poursuit grâce à leur production continue par les cellules et à leur enlèvement par le sang circulant (● figure 10-17).

Comme la paroi des capillaires ne limite pas le passage des substances dissoutes, exception faite des protéines plasmatiques, l'importance des échanges de chacune de ces substances dépend de la différence de sa concentration entre le sang et les cellules avoisinantes. Quand l'activité des cellules augmente, elles utili-



● FIGURE 10-17

Les échanges de substances dissoutes sont indépendants les uns des autres et se font sous l'effet de différences de concentration

sent notamment plus d' $O_2$  et produisent plus de  $CO_2$ . Ceci établit de plus fortes différences de concentration entre les cellules et le sang ce qui facilite la diffusion de l' $O_2$  du sang vers les cellules et de  $CO_2$  en sens opposé.

## ■ Le passage de liquide à travers la paroi capillaire est important pour la répartition du liquide extracellulaire

Du liquide pratiquement dépourvu de protéines sort des capillaires par filtration et est en grande partie réabsorbé. C'est un écoulement en bloc des divers constituants du liquide à l'opposé de leur passage individuel par diffusion sous l'effet de la différence de concentration.

Les pores des capillaires par lesquels le liquide passe sont analogues aux mailles d'un tamis. Quand la pression dans le capillaire est plus haute que celle du liquide interstitiel, du liquide sort des capillaires à travers les pores par un processus appelé **ultrafiltration**. La majorité des protéines plasmatiques restent dans le capillaire à cause de l'effet filtrant des pores, mais certaines des plus petites sortent des capillaires portées par le liquide. Comme tous les autres constituants du plasma sont entraînés par le liquide sortant des capillaires, celui-ci est pratiquement du plasma sans protéine. Quand la pression extérieure est supérieure à la pression dans le capillaire il y a passage de liquide du compartiment interstitiel vers le plasma ce qui porte le nom de **réabsorption**.



## FORCES EN JEU

Ces mouvements de liquide ont lieu sous l'effet des différences des pressions hydrostatique et colloïde osmotique entre le plasma et le liquide interstitiel. De telles différences existent à tous les niveaux de la circulation mais seuls les capillaires ont des parois poreuses permettant le passage de liquide. Quatre forces sont responsables du déplacement de liquide au travers de la paroi des capillaires (● figure 10-18) :

1. **Pression du sang dans les capillaires ( $P_c$ )**. C'est la pression hydrostatique exercée par le sang sur la paroi du capillaire. Elle tend à faire sortir le liquide hors de celui-ci. La pression sanguine, qui a beaucoup baissé à cause de pertes frictionnelles dans les artérioles résistives, est en moyenne de 37 mm Hg à l'extrémité artérielle (à comparer à la pression artérielle moyenne de 93 mmHg) et tombe encore plus bas à 17 mm Hg à l'extrémité veulaire du capillaire en raison de pertes frictionnelles et de la sortie de liquide par ultrafiltration le long du capillaire (cf. ● figure 10-8, p. 283).
2. **Pression colloïde osmotique du plasma ( $\pi_{pl}$ )** aussi appelée *pression oncotique* est causée par les protéines plasmatiques (cf. p. A-8) ; elle favorise l'entrée de liquide dans les capillaires. Du fait que les protéines plasmatiques restent dans le plasma, leur concentration y est plus forte que dans le liquide interstitiel. Il y a donc une différence de concentration de l'eau entre ces deux compartiments ; la concentration des protéines est plus forte et celle de l'eau plus basse dans le plasma que dans le liquide interstitiel. Cette différence de concentration exerce un effet osmotique qui tend à faire passer de l'eau du liquide interstitiel vers le plasma où sa concentration est plus faible (celle des protéines y étant plus forte) (cf. p. 53). Les autres constituants du plasma n'ont pas d'effet osmotique parce qu'ils traver-

sent librement la paroi capillaire de sorte que leur concentration est la même dans le plasma et le liquide interstitiel. La pression colloïde osmotique du plasma,  $\pi_{pl}$ , est de 25 mm Hg en moyenne

3. **Pression hydrostatique du liquide interstitiel ( $P_{li}$ )**. C'est la pression exercée par le liquide interstitiel sur la face externe de la paroi des capillaires. Cette pression, qui tend à faire entrer le liquide dans le capillaire est normalement basse, 1 mm Hg environ.

4. **Pression colloïde osmotique du liquide interstitiel ( $\pi_{li}$ )**. Elle contribue peu à l'écoulement. Le peu de protéines qui est passé à travers la paroi des capillaires vers l'espace interstitiel passe normalement dans les capillaires lymphatiques et retourne dans le sang par la lymphe. De ce fait la concentration de protéines dans le liquide interstitiel est très faible et la pression colloïde osmotique de ce liquide est voisine de zéro. Quand il y a fuite de protéines plasmatiques vers le liquide interstitiel, par exemple quand l'histamine agrandit les espaces intercellulaires dans un tissu lésé, les protéines qui ont fui exercent une pression osmotique qui tend à attirer du liquide hors des capillaires.

Les deux pressions qui tendent à faire sortir du liquide hors des capillaires sont la pression capillaire et la pression colloïde osmotique du liquide interstitiel. Et les deux pressions opposées qui tendent à attirer du liquide dans le capillaire sont la pression du liquide interstitiel et la pression colloïde osmotique du plasma. Voyons maintenant l'effet de ces différences de pression sur l'écoulement de liquide à travers la paroi capillaire (● figure 10-18).

## ÉCHANGE NET DE LIQUIDE À TRAVERS LA PAROI CAPILLAIRE

L'échange net en un point du capillaire peut être calculé en utilisant l'équation suivante :

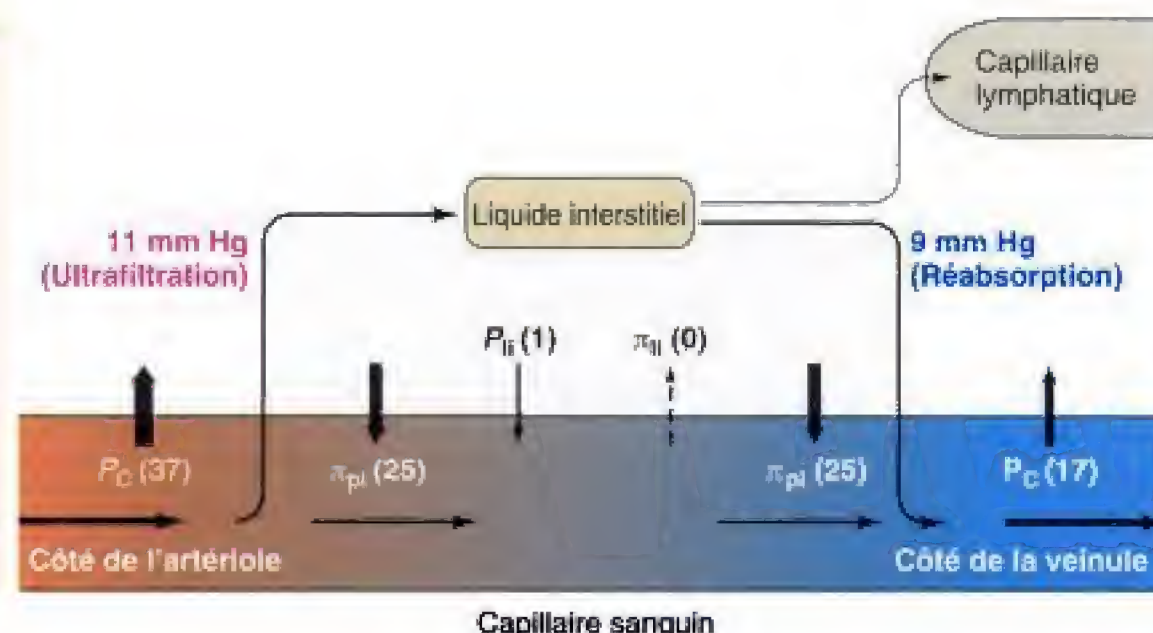
### ● FIGURE 10-18

**Mouvements passifs d'eau à travers la paroi capillaire** Représentation schématique de l'ultrafiltration et de la réabsorption dues à la différence des pressions à travers la paroi capillaire.

#### Forces du côté de l'artériole

- Pour la filtration  
 $P_c$  37  
 $\pi_{li}$  0  
37
- Pour la réabsorption  
 $\pi_{pl}$  25  
 $P_{li}$  1  
26

Différence de pression de 11 mm Hg en faveur de la ultrafiltration



#### Forces du côté de la veinule

- Pour la filtration  
 $P_c$  17  
 $\pi_{li}$  0  
17
- Pour la réabsorption  
 $\pi_{pl}$  25  
 $P_{li}$  1  
26

Différence de pression de 9 mm Hg en faveur de la réabsorption

Toutes les valeurs sont données en mm Hg.



La différence de pression  $\Delta P = (P_c + \pi_{li}) - (\pi_{pl} + P_{li})$   
(pour la sortie) (pour la rentrée)  
où  $\Delta P$  est la pression nette responsable de l'échange de liquide.  
Une valeur positive de  $\Delta P$  (pression favorisant la sortie supérieure à celle qui favorise l'entrée) est la pression d'ultrafiltration et une valeur négative (pression favorisant l'entrée supérieure à celle favorisant la sortie) est la pression de réabsorption.

À l'extrémité artérielle du capillaire la pression en faveur de la sortie est de 37 mm Hg et celle en faveur de l'entrée est de 26 mm Hg ; il y a une différence de pression de 11 mm Hg en faveur de la sortie de liquide. Il y a donc à l'extrémité artérielle du capillaire ultrafiltration de liquide pratiquement dépourvu de protéines.

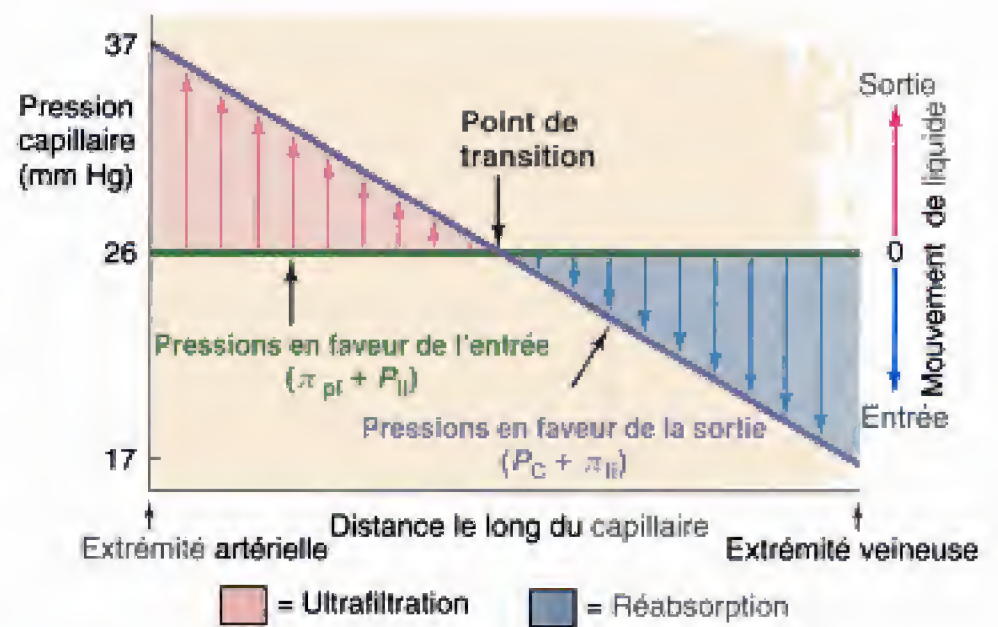
À l'extrémité veineuse du capillaire, la pression dans celui-ci est tombée à 17 mm Hg mais les autres pressions sont sensiblement inchangées. La pression en faveur de la sortie est tombée à 17 mm Hg alors que celle en faveur de l'entrée dans le capillaire est toujours de 26 mm Hg, d'où une différence de pression de 9 mm Hg favorisant la réabsorption de liquide vers le capillaire.

L'ultrafiltration et la réabsorption sont donc liées à l'ensemble des forces passives de part et d'autre de la paroi des capillaires et les mouvements de liquide correspondants ne nécessitent pas de dépense d'énergie. Schématiquement la contribution de la pression hydrostatique et de la pression colloïde osmotique du liquide interstitiel est faible et la sortie d'eau à l'extrémité artérielle des capillaires est due au fait que la pression capillaire y est supérieure à la pression colloïde osmotique des protéines plasmatiques alors que la rentrée d'eau à l'extrémité veineuse est due au fait que la pression capillaire est tombée en-dessous de la pression colloïde osmotique de ces protéines (D'autant plus que celle-ci augmente le long du capillaire du fait de la sortie d'eau dans sa partie initiale, NdT.).

Nous avons envisagé jusqu'à maintenant la situation aux deux extrémités du capillaire à la façon d'un « instantané ». En réalité, la pression diminue progressivement au long du capillaire de sorte que la filtration diminue progressivement dans la première partie du capillaire et que la réabsorption devient de plus en plus importante dans la seconde (● figure 10-19).

## RÔLE DE L'ÉCHANGE D'EAU DANS LES CAPILLAIRES

Le passage de l'eau ne joue pas de rôle important dans les échanges de substances dissoutes entre le sang et les cellules parce que la quantité de celles-ci qui suit l'eau est faible par rapport à celle qui passe par diffusion. La filtration et la réabsorption ne contribuent guère aux échanges de nutriments et de déchets. Mais elles sont fondamentales pour régler la répartition du LEC entre le plasma et le liquide interstitiel. Le maintien de la pression artérielle dépend pour une part de l'existence d'un volume sanguin circulant adéquat. Quand le volume plasmatique est réduit (par une hémorragie par exemple) la pression artérielle baisse. La diminution concomitante de la pression capillaire modifie la répartition des forces de part et d'autre de la paroi des capillaires. La somme des pressions favorisant la filtration est réduite tandis que celle des pressions favorisant la réabsorption est inchangée. En conséquence, il y a plus de passage d'eau du liquide interstitiel vers le plasma ce qui contribue à augmenter le volume plasmatique ce qui compense temporairement la perte de sang. Dans le même temps, les phénomènes réflexes intéres-



● FIGURE 10-19

**Filtration et réabsorption nettes le long du vaisseau.** La pression en faveur de l'entrée de liquide ( $\pi_{pl} + P_{li}$ ) est la même sur toute la longueur du capillaire tandis que la pression en faveur de la sortie ( $P_c + \pi_{li}$ ) décroît progressivement. Dans la moitié initiale du capillaire, la différence des pressions en faveur de la sortie et de l'entrée diminue si bien que la filtration de liquide décroît (flèches rouges dirigées vers le haut). Dans la seconde moitié capillaire, de plus en plus de liquide est réabsorbé (flèches bleues dirigées vers le bas) au fur et à mesure que la différence entre les pressions favorisant l'entrée et la sortie augmente.

sant le cœur et les vaisseaux (cf. plus loin) entrent aussi en action pour faire remonter la pression artérielle jusqu'à ce que des mécanismes plus lents, comme la soif et la diminution de la production d'urine, restaurent le volume du LEC et compensent la perte initiale.

À l'opposé si le volume plasmatique augmente, dans le cas de rétention excessive d'eau et de sel, par exemple, l'augmentation de la pression capillaire qui en résulte favorise la sortie de liquide vers le compartiment interstitiel ce qui est un mécanisme immédiat de réduction du volume plasmatique en attendant que le volume excédentaire de LEC soit éliminé grâce à des mécanismes régulateurs plus lents comme l'augmentation de la production d'urine.

Les déplacements de liquide entre les deux compartiments du LEC ont lieu rapidement et automatiquement dès que l'équilibre des forces s'exerçant de part et d'autre de la paroi des capillaires est modifié ; il s'agit d'un mécanisme rapide de régulation du volume plasmatique au cours duquel le volume du liquide interstitiel change. La priorité est en effet la constance du volume plasmatique afin que l'appareil circulatoire puisse fonctionner efficacement.



## ■ Le système lymphatique est une voie parallèle pour le retour du liquide interstitiel vers le sang

Dans des circonstances normales, il sort un peu plus de liquide hors des capillaires qu'il n'est réabsorbé de liquide interstitiel au profit du plasma par ceux-ci. En moyenne la pression nette de filtration est de 11 mm Hg à l'entrée du capillaire et celle de réabsorption est de 9 mm Hg seulement à son extrémité (● figure 10-18) ; c'est ce qui explique qu'il sort plus de liquide dans la première moitié du capillaire qu'il n'en rentre dans la seconde. L'excédent de liquide filtré est capté par le système lymphatique. Ce système est constitué par un réseau de vaisseaux qui sont une voie à sens unique pour le retour de liquide interstitiel vers le sang ; une analogie est celle d'un trop-plein par lequel s'écoule l'eau de pluie d'une averse ce qui réduit le risque d'inondation.

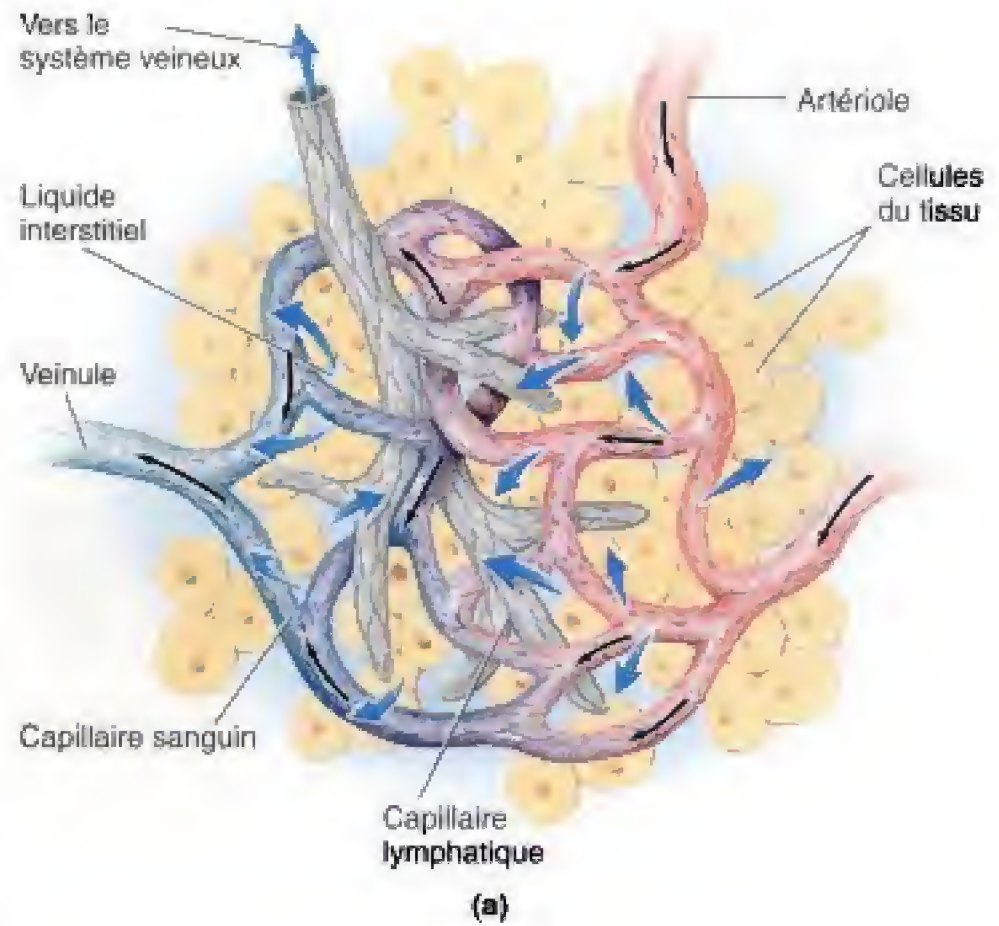
### FORMATION ET CIRCULATION DE LA LYMPHE

Dans tous les tissus, à l'exception du SNC, il y a un riche réseau de petits vaisseaux en cul-de-sac, les capillaires lymphatiques (● figure 10-20a). Les cellules endothéliales de leur paroi se chevauchent légèrement, comme les ardoises d'un toit, formant des sortes de valves unidirectionnelles dont les bords ne sont pas fixés aux structures tissulaires voisines. La pression du liquide extérieure au vaisseau pousse le bord libre des cellules voisines vers l'intérieur ce qui crée un interstice entre elles (ouvre la valve) et permet l'entrée de liquide interstitiel (● figure 10-20b). Une fois entré dans les capillaires lymphatiques, le liquide interstitiel prend le nom de lymphe. La pression du liquide à l'intérieur des capillaires lymphatiques cause l'accolement et la fermeture des valves et empêche la fuite de la lymphe. L'orifice de ces sortes de valves est beaucoup plus grand que les pores des capillaires sanguins. De ce fait, de grosses molécules, telles les protéines, qui ont fui hors de ceux-ci, peuvent entrer dans les capillaires lymphatiques.

Les capillaires lymphatiques convergent pour former des canaux collecteurs qui par confluences successives aboutissent aux canaux lymphatiques principaux qui débouchent dans les grosses veines à la base du cou, près de l'oreillette droite (● figure 10-21a). En l'absence de pompe dans le système lymphatique, la question se pose du mode de progression de la lymphe des tissus vers les grosses veines et le cœur. Le débit lymphatique est dû à deux mécanismes. Premièrement, il y a autour des canaux lymphatiques en aval des lymphatiques initiaux du muscle lisse qui se contracte spontanément de façon rythmique myogène. Quand le canal est distendu par la lymphe, l'activité contractile du muscle lisse augmente ce qui fait progresser la lymphe. Ceci est le facteur essentiel de la progression de la lymphe. Deuxièmement, dans certains territoires, notamment les membres, les lymphatiques sont écrasés au cours de la contraction musculaire. Les valves anti-reflux échelonnées dans les canaux lymphatiques font que la lymphe poussée par la contraction du muscle lisse ou par l'écrasement des canaux peut seulement avancer vers les grosses veines.

### FONCTIONS DU SYSTÈME LYMPHATIQUE

- *Récupération de l'excédent de liquide filtré.* Normalement l'excédent de la filtration hors des capillaires (20 litres par 24 h) sur la réabsorption (17 litres par 24 h) est de 3 litres par 24 h



La pression du liquide à l'extérieur du capillaire lymphatique pousse le bord libre des cellules endothéliales vers l'intérieur ce qui permet l'entrée du liquide interstitiel qui devient la lymphe.



La pression du liquide à l'intérieur du capillaire lymphatique rapproche le bord libre des cellules endothéliales s'opposant à la sortie de la lymphe.

### ● FIGURE 10-20

**Capillaires lymphatiques.** a) Rapports anatomiques entre les capillaires lymphatiques et sanguins. Les capillaires lymphatiques en cul-de-sac absorbent le trop-plein de liquide sorti des capillaires sanguins par filtration ce qui permet sa rentrée dans le système veineux dans le thorax. La lymphe ainsi formée revient dans la circulation par les collecteurs lymphatiques au niveau des grosses veines. b) Arrangement des cellules endothéliales d'un capillaire lymphatique. Le chevauchement des cellules forme des valves au niveau des espaces intercellulaires.

(● figure 18-21b). Ce chiffre est à comparer à celui du volume sanguin (5 l) ce qui correspond à environ 2,75 l de plasma (le reste est fait des cellules sanguines) et au fait qu'environ 7 200 l. de sang traversent le réseau capillaire chaque 24 h au repos et plus quand le débit cardiaque augmente. Alors même que la plupart du liquide filtré est réabsorbé par les capillaires, il n'en reste pas moins qu'un volume de liquide équivalent à peu de chose près au volume plasmatique quitte chaque jour la circulation au niveau de ceux-ci. Il est évident qu'il faut que ce liquide revienne dans



la circulation et ceci est accompli par la circulation lymphatique. Il passe donc dans celle-ci environ 3 l par 24 h à comparer au 7 200 l passant chaque jour dans la circulation sanguine.

- **Défense de l'organisme.** La lymphe en route dans la voie lymphatique traverse les **ganglions lymphatiques**. Ceci est un élément important des mécanismes de défense de l'organisme qui appartiennent au système de défense immunitaire de l'organisme. Par exemple, des bactéries récupérées par les lymphatiques dans le liquide interstitiel sont détruites dans les ganglions lymphatiques par des cellules phagocytaires spécialisées.

- **Transport des graisses absorbées par le tube digestif.** Le système lymphatique est important pour l'absorption des graisses dans le tube digestif. Les produits terminaux de la digestion de celles-ci sont empaquetés par les cellules épithéliales de l'intestin dans des particules de graisse qui sont trop volumineuses pour passer dans les capillaires sanguins et passent dans les capillaires lymphatiques de l'intestin grêle (cf. ch. 15).

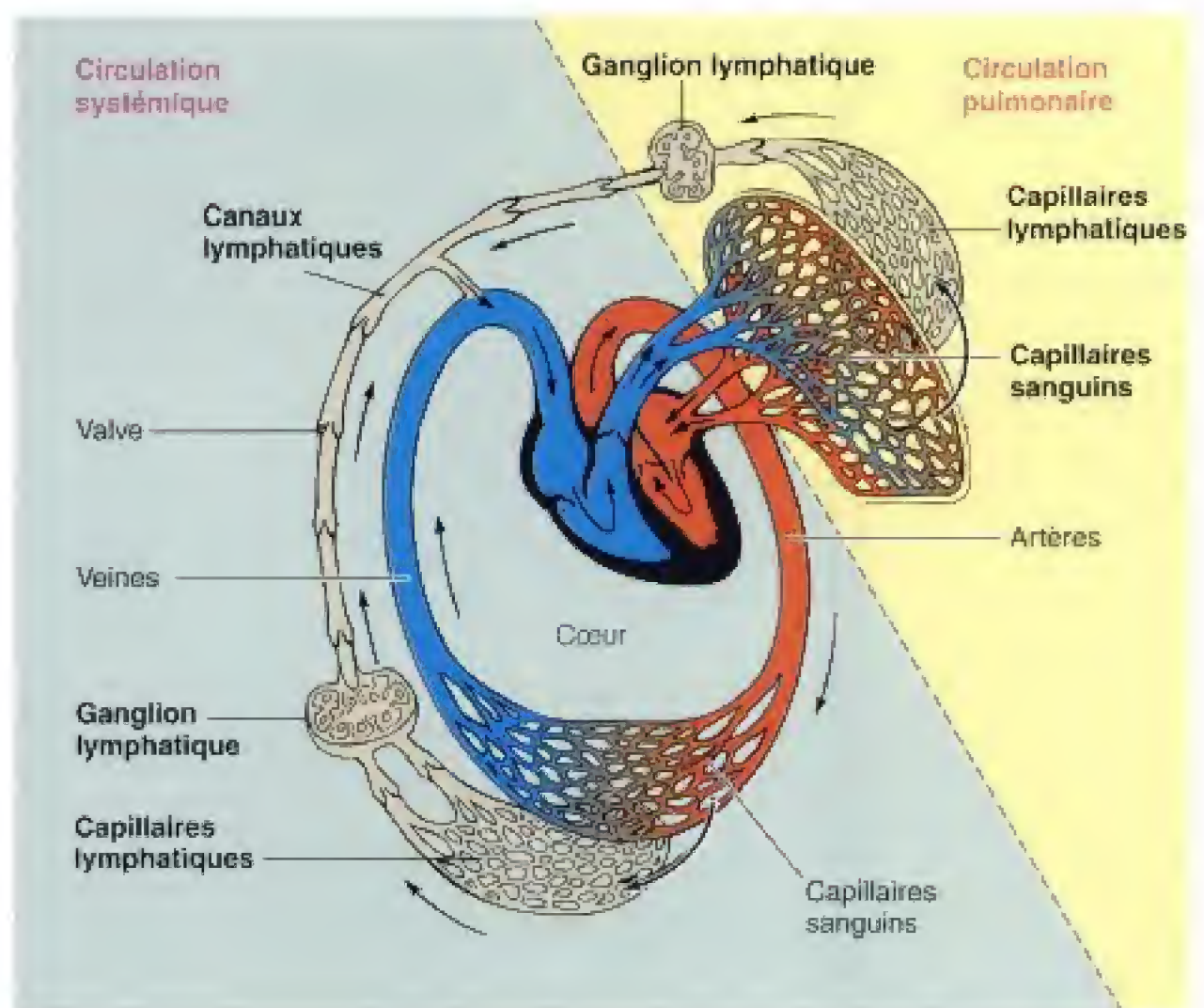
- **Récupération de protéines filtrées.** La plupart des capillaires laissent passer quelques protéines à l'occasion de la filtration. Celles-ci ne peuvent pas rentrer dans les capillaires sanguins mais passent facilement dans les capillaires lymphatiques. Si les protéines s'accumulaient dans le liquide interstitiel, au lieu de revenir dans la circulation par le système lymphatique, la pression colloïde osmotique du liquide interstitiel (qui favorise la filtration) augmenterait et celle du plasma (qui favorise la réabsorption) diminuerait. En conséquence, il y aurait accumulation progressive de liquide interstitiel aux dépens du volume plasmatique.

## ■ Il y a œdème quand il y a accumulation excessive de liquide interstitiel

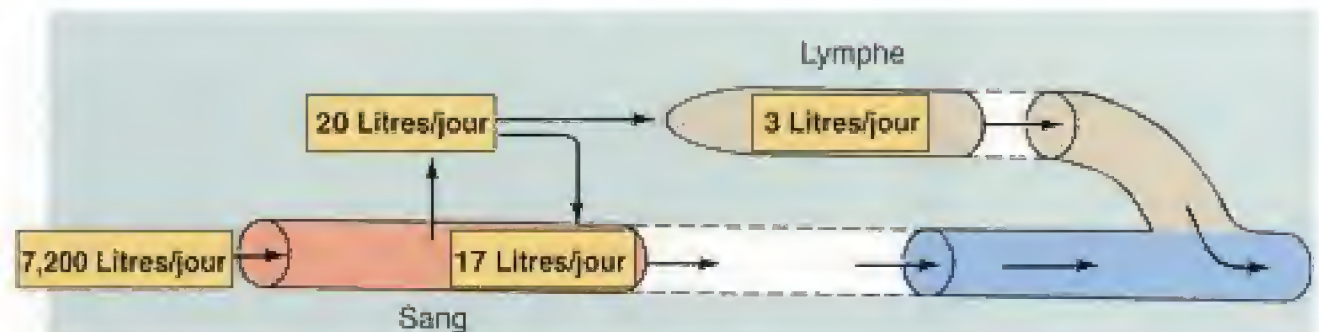


Il peut y avoir accumulation excessive de liquide interstitiel quand il y a déséquilibre des forces de part et d'autre de la paroi capillaire. Le gonflement des tissus dû à l'excès de liquide interstitiel est appelé œdème. Les causes d'œdème appartiennent à quatre catégories :

1. **La diminution de la concentration des protéines plasmatiques** cause la chute de la pression colloïde osmotique du plasma. La baisse de la principale pression favorisant la réabsorption facilite la filtration et s'oppose à la réabsorption, de sorte qu'une quantité excessive de liquide reste dans les espaces interstitiels. Il y a plusieurs causes possibles de la baisse de la concentration des protéines plasmatiques responsable de l'œdème : fuite de pro-



(a)



(b)

### ● FIGURE 10-21

**Circulation de la lymphe** a) La lymphe entre dans le système veineux à peu de distance de l'oreillette droite. b) Le débit lymphatique est d'environ 3 litres par jour et celui du sang est d'environ 7 200 litres par jour.

téines dans l'urine conséquence d'une affection rénale ; synthèse insuffisante de protéines plasmatiques par suite d'une maladie hépatique (le foie synthétise la quasi totalité des protéines plasmatiques) ; insuffisance de l'apport alimentaire de protéines ; perte massive de protéines en cas de brûlures étendues.

2. **La perméabilité excessive des parois capillaires** permet le passage d'une quantité anormalement grande de protéines du plasma vers le liquide interstitiel ; c'est ce qui a lieu au cours des lésions inflammatoires ou allergiques sous l'effet de la libération locale d'histamine et d'autres médiateurs paracrines. La baisse de la pression colloïde osmotique du plasma et l'augmentation concomitante de celle du liquide interstitiel favorisent la fuite du plasma hors des capillaires. Ce déséquilibre contribue à l'œdème localisé en cas de lésion tissulaire (exemple des ampoules) ou de réaction allergique (exemple de l'urticaire).

3. **L'augmentation de la pression veineuse** se répercute sur la pression dans les capillaires puisque les veines sont leur voie de drai-



nage. L'augmentation de la principale force responsable de la filtration est le facteur essentiel d'œdème dans l'insuffisance cardiaque congestive (cf. p. 265). Un œdème régional peut être dû à un obstacle localisé au retour veineux. L'exemple en est, l'œdème des membres inférieurs au cours de la grossesse quand l'utérus gravide comprime les veines drainant ceux-ci à leur entrée dans la cavité abdominale. L'accumulation de sang dans ces veines cause l'augmentation de la pression capillaire dans les jambes et les pieds ce qui est responsable de l'œdème.

4. Le **blocage des canaux lymphatiques** est cause d'œdème car le liquide interstitiel filtré reste dans les tissus au lieu d'être ramené dans la circulation sanguine par la lymphe. L'accumulation de protéines dans le liquide interstitiel et l'augmentation résultante de la pression colloïde osmotique de celui-ci aggravent la situation. Chez les femmes opérées pour un cancer du sein, l'œdème du membre supérieur du côté atteint est dû à l'interruption du drainage lymphatique due à l'exérèse chirurgicale des ganglions. Une maladie tropicale causée par un ver parasite et transmise par des piqûres de moustique, la **filariose** est cause d'œdème par blocage lymphatique. Celui-ci est causé par l'envahissement des lymphatiques par un petit ver filiforme, la **filaire du sang**. Les régions le plus souvent atteintes sont les membres inférieurs et le scrotum, d'où le nom d'**éléphantiasis** donné à cette affection en raison de l'aspect de ceux-ci (● figure 10-22).

Quelle que soit la cause de l'œdème, il est un obstacle aux échanges de matière entre le sang et les tissus. La distance séparant le sang des cellules est augmentée en raison de l'accumulation de liquide interstitiel, aussi les cellules dans une région

œdémateuse risquent de ne pas être approvisionnées normalement en  $O_2$  et nutriments, la diffusion étant moins efficace quand le trajet à parcourir est plus long.

## VEINES

Les veines sont le dernier segment du réseau vasculaire et ramènent au cœur le sang sortant des capillaires

### ■ Les veines sont à la fois des réservoirs de sang et la voie de passage du sang retournant au cœur

Les veines ont un grand diamètre de sorte qu'elles offrent peu de résistance à l'écoulement du sang. Comme la surface de section cumulative diminue au fur et à mesure que les veines confluent pour former des vaisseaux moins nombreux, la vitesse du sang augmente plus on se rapproche des oreillettes du cœur.

Outre leur rôle de conduits à faible résistance entre les tissus et le cœur, les veines ont aussi la fonction de **réservoir de sang**. Parce qu'elles sont capables de stocker du sang, on les appelle souvent des **capacités vasculaires**. Leur paroi est plus mince que celle des artères et contient moins de muscle lisse. Les veines ne sont pas dotées de la même élasticité que les artères car il y a dans leur paroi plus de fibres collagènes que de fibres élastiques. À la différence du muscle lisse des artérioles, celui des artères a peu de tonus myogène intrinsèque. C'est en raison de ces propriétés qu'elles sont très distensibles et sont peu sujettes au retrait élastique. (Ceci est une notion classique. En fait la paroi des veines est peu distensible. Quand la pression veineuse est basse, les veines sont aplaties, comme une chambre à air dégonflée. Quand la pression augmente, les veines deviennent progressivement cylindriques, comme une chambre à air gonflée. Une fois devenues cylindriques, les veines ne se laissent plus distendre. Comme dans le cas de la chambre à air prise pour exemple le passage de la section aplatie à la section ronde est accompagné d'une augmentation considérable du volume. Pour vous en convaincre, regardez au dos de la main vos veines superficielles : la main en l'air elles sont à peine visibles, la main en bas elles forment des cylindres bleus saillant sous la peau, NdT.) Les changements importants de volume ont surtout lieu dans les veines superficielles des membres avec une faible augmentation de la pression. Les artères distendues sont le siège de retrait élastique en raison de la présence des fibres élastiques de leur paroi ce qui aide l'écoulement du sang vers l'aval. Les veines se laissent distendre mais il n'y a pas de retrait élastique. C'est ainsi qu'elles constituent un **réservoir de sang**. Au repos le réseau veineux contient plus de 60 % du volume sanguin total.

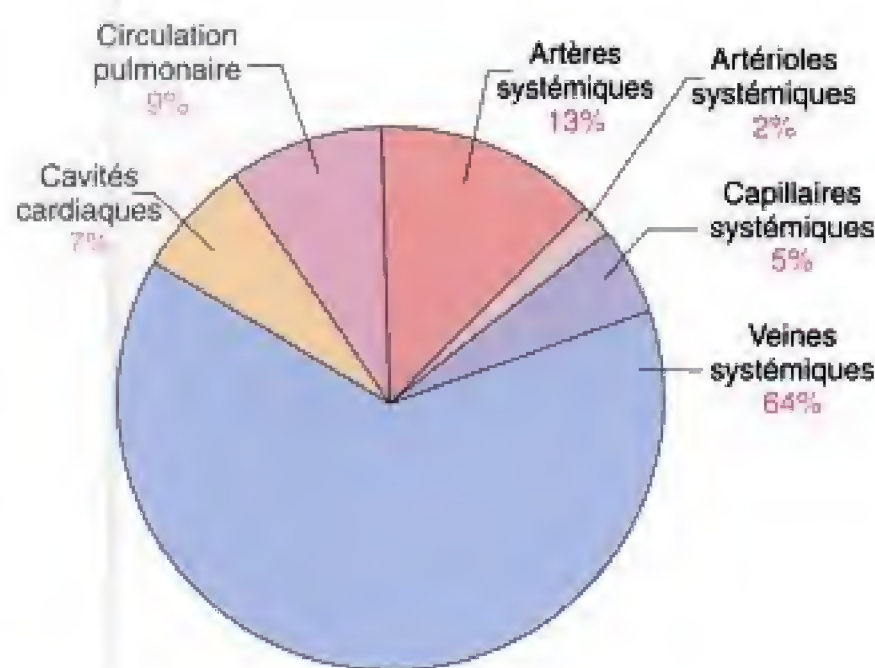
Quand il y a besoin du sang en réserve, par exemple au cours de l'exercice, des facteurs extrinsèques, qui seront décrits plus loin, réduisent la capacité des veines ce qui facilite le retour veineux vers le cœur et, par conséquent, le remplissage du cœur et l'éjection ventriculaire en accord avec la loi fondamentale du cœur de Frank-Starling (p. 262). En cas d'accumulation excessive de sang dans les veines, le retour veineux et, par conséquent, le débit cardiaque diminuent. Il y a donc une nécessaire harmonie entre la capacité des veines, le retour veineux et le débit cardiaque. C'est aux facteurs qui jouent sur le retour veineux que nous allons nous intéresser maintenant.

### ● FIGURE 10-22

**Éléphantiasis** Cette affection tropicale est causée par un ver parasite, inoculé par un moustique vecteur, qui se développe dans les canaux lymphatiques. Du fait de l'obstacle à l'écoulement de la lymphe, la région du corps atteinte devient le siège d'un œdème monstrueux. L'atteinte habituelle des membres inférieurs les fait ressembler à des pattes d'éléphant.







● FIGURE 10-23

Répartition (%) du volume sanguin total dans l'organisme

### ■ Le retour veineux est influencé par plusieurs facteurs extrinsèques

La capacité des veines (le volume de sang que les veines peuvent contenir) dépend de la distensibilité propre des parois (de combien elles peuvent se laisser distendre par le sang) et surtout de la pression appliquée à l'extérieur des veines (pression atmosphérique dans le cas des veines sous-cutanées, pression exercée par les tissus dans celui des veines profondes, NdT). À volume sanguin constant, il y a plus de sang dans les veines quand leur capacité augmente, ce qui réduit le volume de sang circulant efficace qui est le volume de sang revenant au cœur pour y être pompé. À l'opposé, plus de sang revient au cœur quand la capacité veineuse est réduite. Les modifications de la capacité veineuse influencent donc fortement le retour veineux qui est un facteur important, mais non le seul, du volume sanguin circulant effectif. Rappelons que le volume sanguin total dépend aussi à court terme des déplacements de liquide entre les compartiments intravasculaire et interstitiel, et à long terme des facteurs dont dépendent l'équilibre hydro-électrolytique et le volume total des LEC.

Le retour veineux est égal au volume de sang entrant dans les oreillettes chaque minute (En pratique, on réserve ce terme au retour de sang au cœur droit par les veines caves. C'est ce sens qui est retenu dans le reste du paragraphe, NdT). L'essentiel de la pression motrice du sang fournie par la contraction ventriculaire a été dissipé au cours du passage du sang dans le segment à forte résistance des artérioles. À son arrivée dans les veinules, la pression moyenne du sang est d'environ 17 mm Hg (fig 10-8, p. 283). Dans l'oreillette la pression est voisine de 0 mm Hg. Il y a donc une faible, quoique suffisante, différence de pression pour l'écoulement du sang dans le réseau veineux dont la résistance est faible. Si la pression de l'oreillette est anormalement haute, par exemple en cas de fuite de la valve auriculo-ventriculaire, la différence de pression entre les artères et les veines est réduite, ce qui tend à réduire le retour veineux et à faciliter l'accumulation

de sang dans le réseau veineux ; c'est le cas dans l'insuffisance cardiaque congestive (cf. p. 265).

En plus de la différence de pression, cinq autres facteurs contribuent au retour veineux : la vasoconstriction des veines sous l'effet de la stimulation sympathique, la contraction des muscles squelettiques, les valves des veines, les mouvements respiratoires et l'aspiration cardiaque (● figure 10-24). La plupart de ces facteurs influencent la différence de pression entre les veines et le cœur.

### EFFETS DE L'ACTIVITÉ SYMPATHIQUE SUR LE RETOUR VEINEUX

Les veines ont peu de muscle dans leur paroi et peu de tonus intrinsèque, mais le muscle y est richement innervé par le système sympathique. La stimulation sympathique cause la vasoconstriction des veines ce qui tend à augmenter modérément la pression veineuse et, par conséquent, la différence de pression responsable de l'écoulement favorisant ainsi le retour du sang qu'elles contiennent vers l'oreillette. Les veines, tout au moins les grosses veines, ont un diamètre suffisamment grand pour que leur vasoconstriction n'entraîne pas de forte augmentation de la résistance ; par contre, la vasoconstriction réduit la capacité veineuse et tend à exprimer le sang qu'elles contiennent ce qui facilite le retour veineux.

Il est utile de bien comprendre les différences entre la vasoconstriction des artérioles et celle des veines. La vasoconstriction des artérioles *réduit* aussitôt le débit dans ces vaisseaux à cause de l'augmentation de leur résistance (le sang passe plus difficilement dans une artériole de diamètre réduit). Par contre, la vasoconstriction veineuse *augmente* aussitôt le débit qui les parcourt à cause de la diminution de leur capacité (la réduction du diamètre des veines chasse plus du sang qu'elles contiennent ce qui augmente le débit).

### EFFETS DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE SUR LE RETOUR VEINEUX

Les veines profondes des membres sont entourées de muscles squelettiques de sorte qu'elles sont comprimées par la contraction de ceux-ci. La compression des veines réduit leur capacité et augmente la pression ce qui exprime du sang en direction du cœur (● figure 10-25). Cette action de pompage, appelée **pompe musculaire**, est l'un des facteurs qui facilite le retour veineux des membres durant l'exercice ; en effet plus l'activité musculaire est grande, plus grand est l'effet sur le retour veineux de la pompe musculaire. De plus au cours de l'exercice, la vasoconstriction des veines due à la stimulation sympathique contribue à faciliter le retour veineux.

Un autre rôle de la pompe musculaire est de s'opposer aux effets de la gravité sur le système veineux.

### OPPOSITION À L'EFFET DE LA GRAVITÉ SUR LES VEINES

Les pressions mentionnées jusqu'ici dans les différents secteurs du réseau vasculaire sont valables en position couchée. Dans cette position l'effet de la gravité est uniforme et peut donc être négligé puisque tous les vaisseaux sont, à peu de choses près, situés à la même hauteur. Il n'en est plus ainsi en position debout. Outre la pression due à la contraction du cœur, la pression dans les vaisseaux situés plus bas que le cœur augmente du poids de la colonne de sang de hauteur égale à la distance verticale allant du cœur au vaisseau considéré (● figure 10-26).



Cette augmentation de pression a deux conséquences. Premièrement, les veines sont gonflées ; d'aplaties elles deviennent cylindriques (Il est heureux qu'une fois devenues cylindriques elles ne soient pas véritablement distensibles. Pensez au poids de la colonne de sang dans les veines superficielles du pied dont la hauteur est de l'ordre de 1 m chez l'adulte, NdT). La pression augmente également dans les artères soumises au même effet de la gravité mais elles sont moins distensibles que les veines et ne se laissent pas distendre comme elles. Le sang sortant des capillaires tend à s'accumuler dans les veines des membres inférieurs au lieu de revenir au cœur. Ceci tend à réduire le volume de sang circulant, le retour veineux et le débit cardiaque. Deuxièmement, la pression augmente dans les capillaires déclives ce qui favorise la filtration dans ceux-ci et l'apparition d'œdème des chevilles et des pieds.

Deux mécanismes de compensation s'opposent aux effets de la gravité. Premièrement, le passage de la position horizontale à la position debout entraîne la baisse de la pression artérielle ce qui déclenche la vasoconstriction veineuse par stimulation sympathique réflexe ce qui favorise le retour veineux. Deuxièmement, la contraction musculaire interrompt la colonne de sang en écrasant périodiquement les veines profondes de sorte que certains segments des veines ne supportent plus le poids de la colonne de sang allant du cœur jusqu'à eux (● figure 10-27).

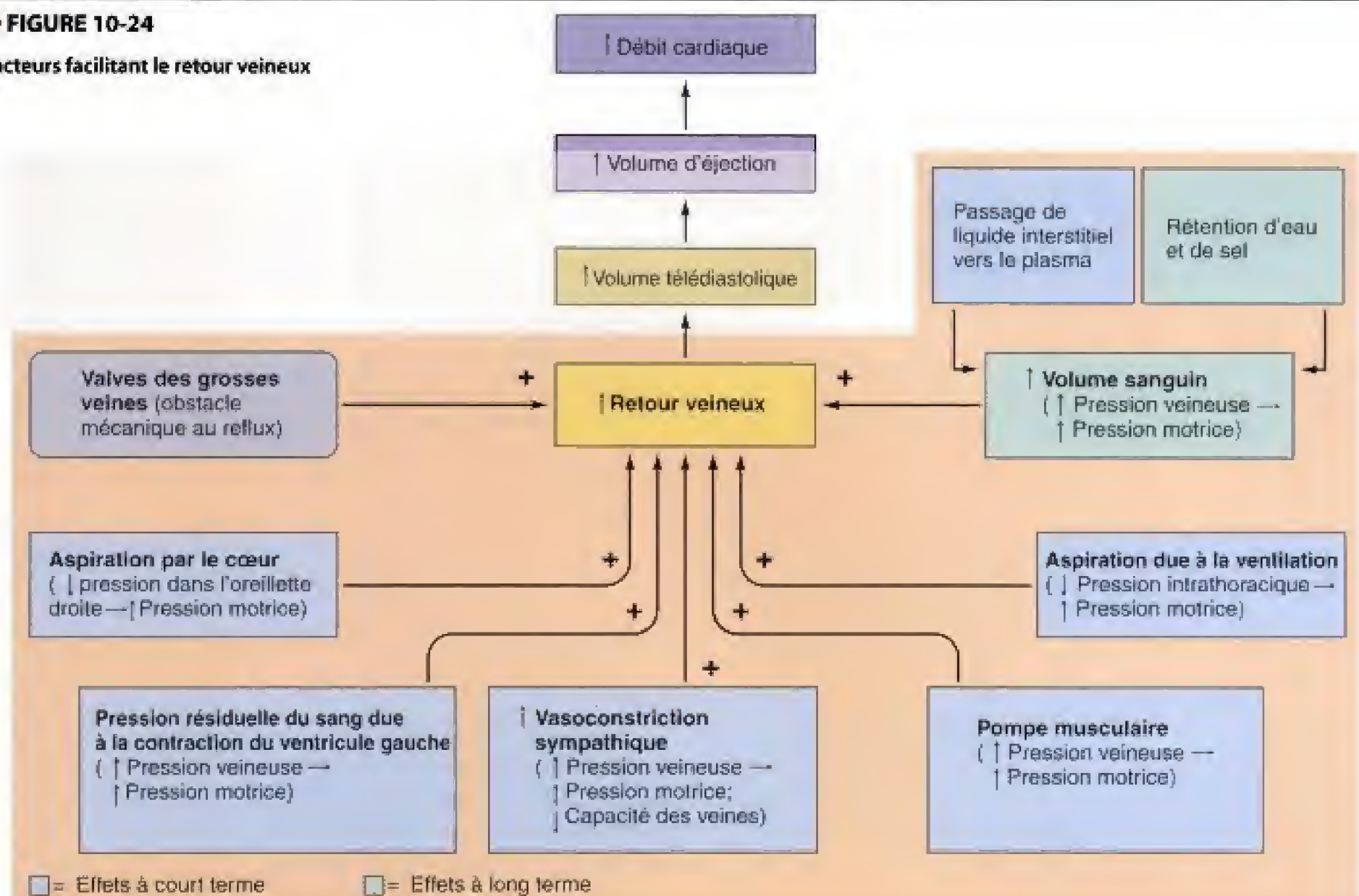
Ceci est très important car la stimulation sympathique ne suffit pas à contrebalancer durablement les effets de la gravité sur la circulation. En cas de station debout immobile prolongée, la réduction du volume sanguin circulant efficace se poursuit et la pression artérielle baisse malgré la stimulation sympathique réflexe. Si elle baisse suffisamment pour que la perfusion du cerveau soit compromise, il y a perte de connaissance. La chute consécutive correspond au retour involontaire, mais salvateur, à la position horizontale, élimine l'effet de la gravité sur le réseau vasculaire et rétablit une circulation efficace. C'est pour cela qu'il ne faut pas s'efforcer de maintenir debout un sujet qui perd connaissance précisément parce qu'il est debout. C'est aussi pour cela qu'il faut contracter régulièrement les muscles des membres inférieurs en cas de station debout et même assise prolongée. Ces discrets mouvements « font circuler le sang ».

### EFFETS DES VALVES DES VEINES SUR LE RETOUR VEINEUX

La vasoconstriction et la contraction musculaire poussent l'une et l'autre le sang vers le cœur. Or si l'on écrase un tube rempli de liquide, celui-ci est chassé vers les deux extrémités du tube (● figure 10-28a). Pourquoi n'en est-il pas de même dans le cas de l'effet sur les veines de la vasoconstriction et de la pompe musculaire ? La réponse tient à l'existence de valves espacées de 2 à 4 cm dans les veines, notamment les veines superficielles et

● FIGURE 10-24

Facteurs facilitant le retour veineux







● FIGURE 10-25

L'effet de pompe des muscles squelettiques facilite le retour veineux

profondes des membres. Ces valves laissent passer le sang en direction du cœur et s'opposent à son reflux (● figure 10-28b).

**Note clinique** Quand les valves des veines ne sont pas étanches et ne peuvent plus supporter le poids de la colonne de sang et en empêcher le reflux, les veines deviennent variqueuses. Les varices des membres inférieurs sont la conséquence de la fragilité et de la distensibilité excessives des parois veineuses, ce qui est fréquemment familial, et est favorisé par des stations debout prolongées et fréquentes. Les veines se laissent progressivement distendre au point que les valves ne se ferment plus et fuient. Les veines superficielles deviennent distendues et tortueuses formant les varices visibles sous la peau d'autant plus nettement que le sujet atteint est debout. L'effet



Pression = 100 mm Hg

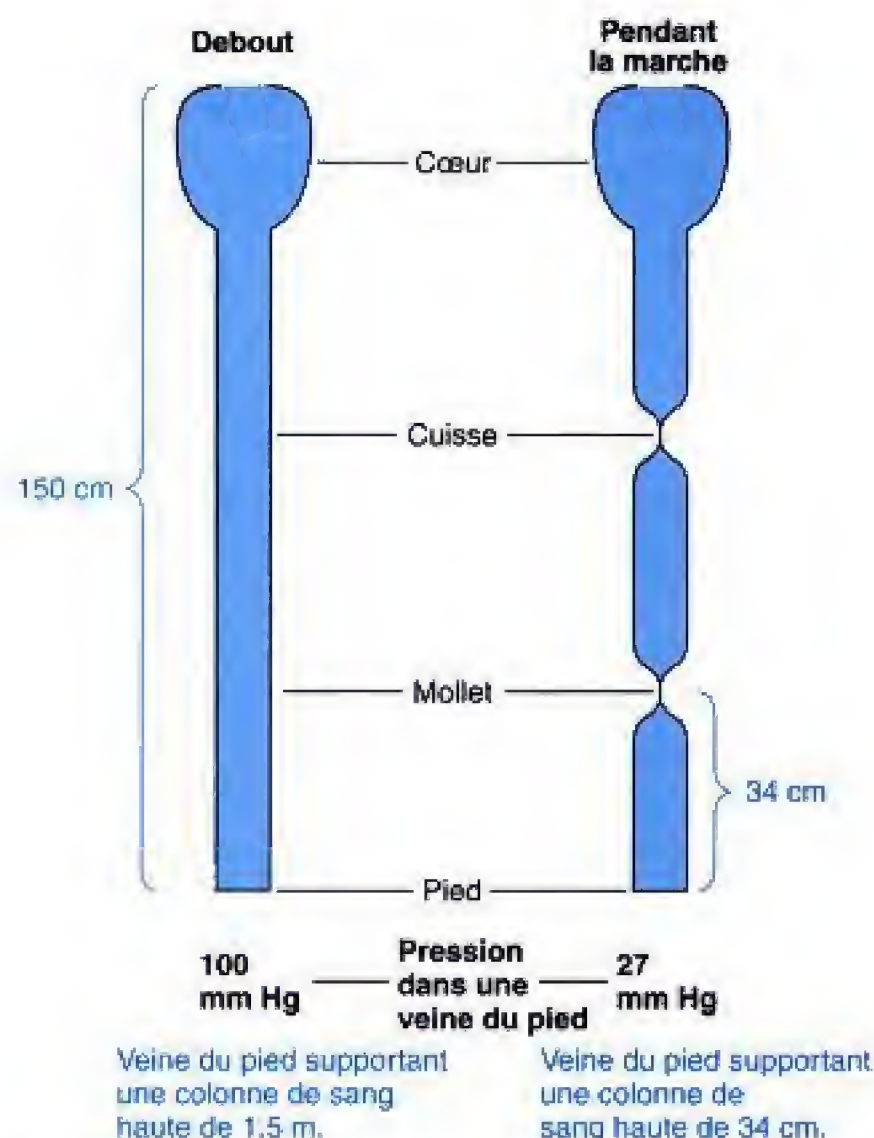
90 mm Hg dus à la gravité  
10 mm Hg dus à la contraction  
du ventricule gauche

● FIGURE 10-26

**Effet de la gravité sur le retour veineux** Chez un adulte debout, le sang des vaisseaux situés entre le cœur et l'extrémité des membres inférieurs forme une colonne continue haute d'environ 1,5 m. La pression exercée par cette colonne sous l'effet de la gravité est de 90 mm Hg au niveau des pieds. Du fait de la résistance à l'écoulement, la pression du sang, reste de celle fournie par le cœur, est de 10 mm Hg. Ces deux pressions s'additionnent et la pression veineuse totale est de 100 mm Hg à la cheville et aux pieds. Les capillaires de ces régions sont également soumis à l'action de la gravité.

sur le retour veineux et le débit cardiaque de l'accumulation chronique de sang dans les membres inférieurs est compensé dans une certaine mesure par l'augmentation du volume sanguin total. Les sujets porteurs de varices des membres inférieurs





● FIGURE 10-27

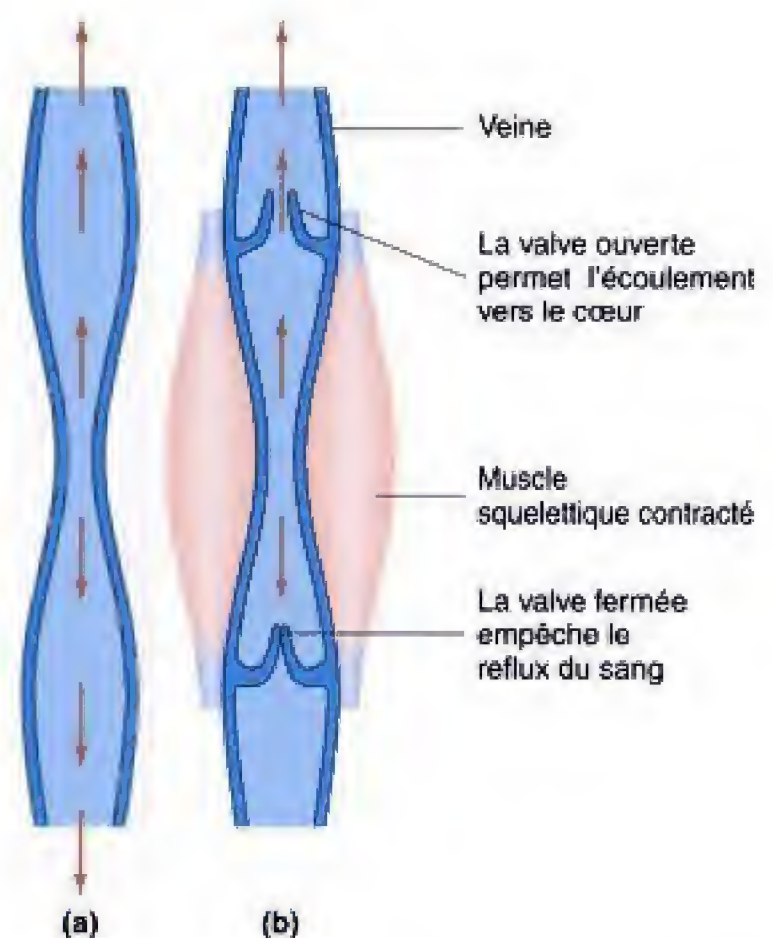
**Contraction des muscles des membres inférieurs s'opposant à la gravité.** La contraction des muscles des membres inférieurs, comme pendant la marche, vide de sang des segments des veines profondes et interrompt la colonne de sang pesant sur les veines plus bas situées.

(Source: Tiré de *Physiology of the Heart and Circulation*, Fourth Edition, by R. C. Little and W. C. Little. Copyright ©1989 Year Book Medical Publishers, Inc. Reprinted by permission of the author and Mosby-Year Book, Inc.)

ont un risque accru de formation de caillot veineux, cause de gonflement du membre atteint et surtout de migration d'un fragment détaché du caillot jusqu'à ce qu'il se bloque dans l'artère pulmonaire.

### EFFETS DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES SUR LE RETOUR VEINEUX

Au cours du cycle respiratoire la pression dans la cavité thoracique varie de façon cyclique autour de 5 mm Hg en moyenne en-dessous de la pression atmosphérique. Les veines par lesquelles arrive le retour veineux sont soumises pendant l'inspiration à une pression extérieure légèrement inférieure à la pression atmosphérique. La pression appliquée sur les veines des membres, du cou et de l'abdomen est la pression atmosphérique (● figure 10-29). Ces différences de pression externe sont transmises au sang à travers la paroi des veines ; il y a donc une différence de pression entre les veines extra-thoraciques (à la pression atmosphérique) et les veines situées dans le thorax (à 5 mmHg en dessous de la pression atmosphérique) ce qui favorise le retour du sang veineux vers les cavités cardiaques à l'inspiration (● figure 10-29). Ce mécanisme est appelé **pompe respiratoire** parce que c'est la conséquence de l'activité respiratoire. L'activité



● FIGURE 10-28

**Rôle des valves des veines des membres.** a) Le liquide est chassé dans les deux sens quand on écrase un tube par le milieu. b) Les valves des veines permettent seulement l'écoulement du sang en direction du cœur.

respiratoire, l'effet de la pompe musculaire et la vasoconstriction veineuse augmentent pendant l'exercice et tous trois facilitent le retour veineux.

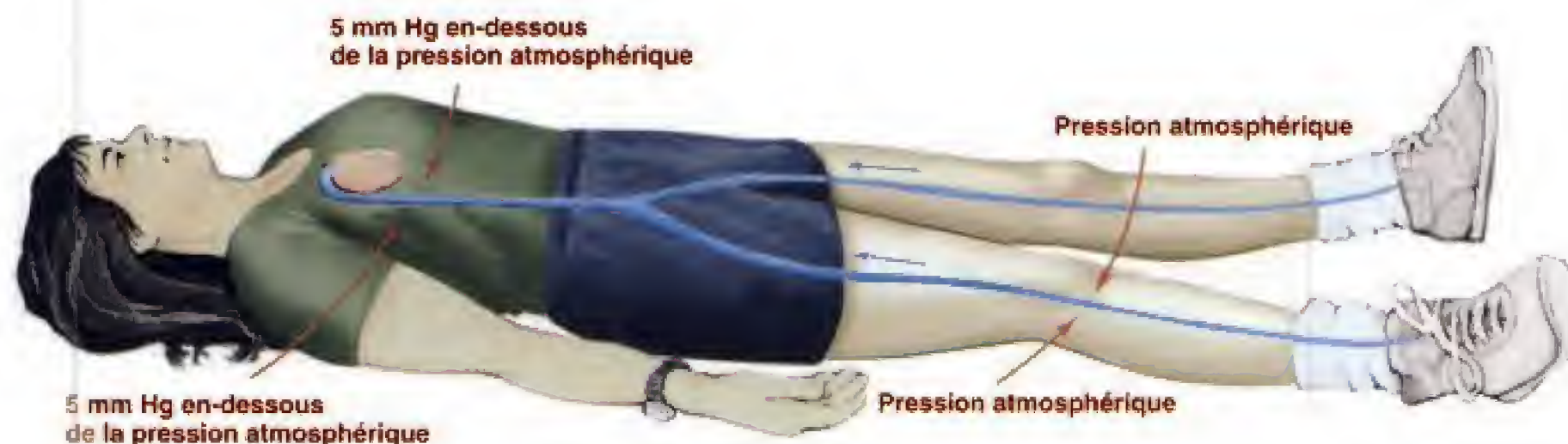
### EFFET DE SUCCION PAR LE CŒUR SUR LE RETOUR VEINEUX

Le remplissage du cœur ne dépend pas uniquement des facteurs qui influencent le retour veineux. Il dépend également du cœur lui-même. Pendant la contraction ventriculaire, les valves AV sont attirées vers la pointe du cœur ce qui agrandit la cavité des oreillettes. Ceci fait baisser transitoirement en dessous de 0 mmHg la pression dans celles-ci ce qui augmente la différence de pression entre les veines et les oreillettes et, par conséquent, le retour veineux. De plus quand commence la relaxation du ventricule, le volume de la cavité ventriculaire augmente brusquement ce qui tend à augmenter la différence entre l'oreillette et le ventricule et à « aspirer » le sang des oreillettes favorisant ainsi le retour veineux. Le cœur est donc aussi « une pompe aspirante ».

## PRESSIION ARTÉRIELLE

C'est la pression artérielle moyenne qui est la grandeur surveillée et réglée dans l'organisme plutôt que la pression artérielle, systolique, diastolique ou différentielle ou toute autre pression. En pratique, ce sont les pressions systolique et diastolique que l'on





● FIGURE 10-29

La ventilation facilite le retour veineux. Du fait de la ventilation, la pression autour des grosses veines intrathoraciques est inférieure à la pression autour des veines des membres de l'abdomen.

mesure et qui servent à estimer la pression moyenne. La limite supérieure de la pression artérielle normale au repos a été récemment fixée à 120/80 mmHg par l'Institut National de la Santé des États Unis américain (NIH).

### ■ La régulation de la pression artérielle est assurée par les ajustements du débit cardiaque, de la résistance vasculaire systémique et du volume sanguin

La principale force motrice poussant le sang vers les tissus est la pression artérielle moyenne. Cette pression doit être étroitement contrôlée pour deux raisons. Premièrement, il faut qu'elle soit suffisamment haute pour assurer l'écoulement du sang ; sans cela le cerveau et les autres tissus ne recevraient pas une quantité adéquate de sang quels que puissent être les ajustements des résistances artériolaires locales. Deuxièmement, elle ne doit pas être trop haute pour que le travail du cœur ne soit pas excessif et pour que le risque de dégâts vasculaires pouvant aller jusqu'à la rupture soit réduit.

#### DÉTERMINANTS DE LA PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE

La régulation de la pression artérielle résulte de l'action intégrée de divers constituants de l'appareil circulatoire et d'autres organes (● fig 10-30). Il faut se rappeler que les deux facteurs déterminant la pression artérielle sont le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique totale :

Pression artérielle moyenne = débit cardiaque x résistance systémique totale.

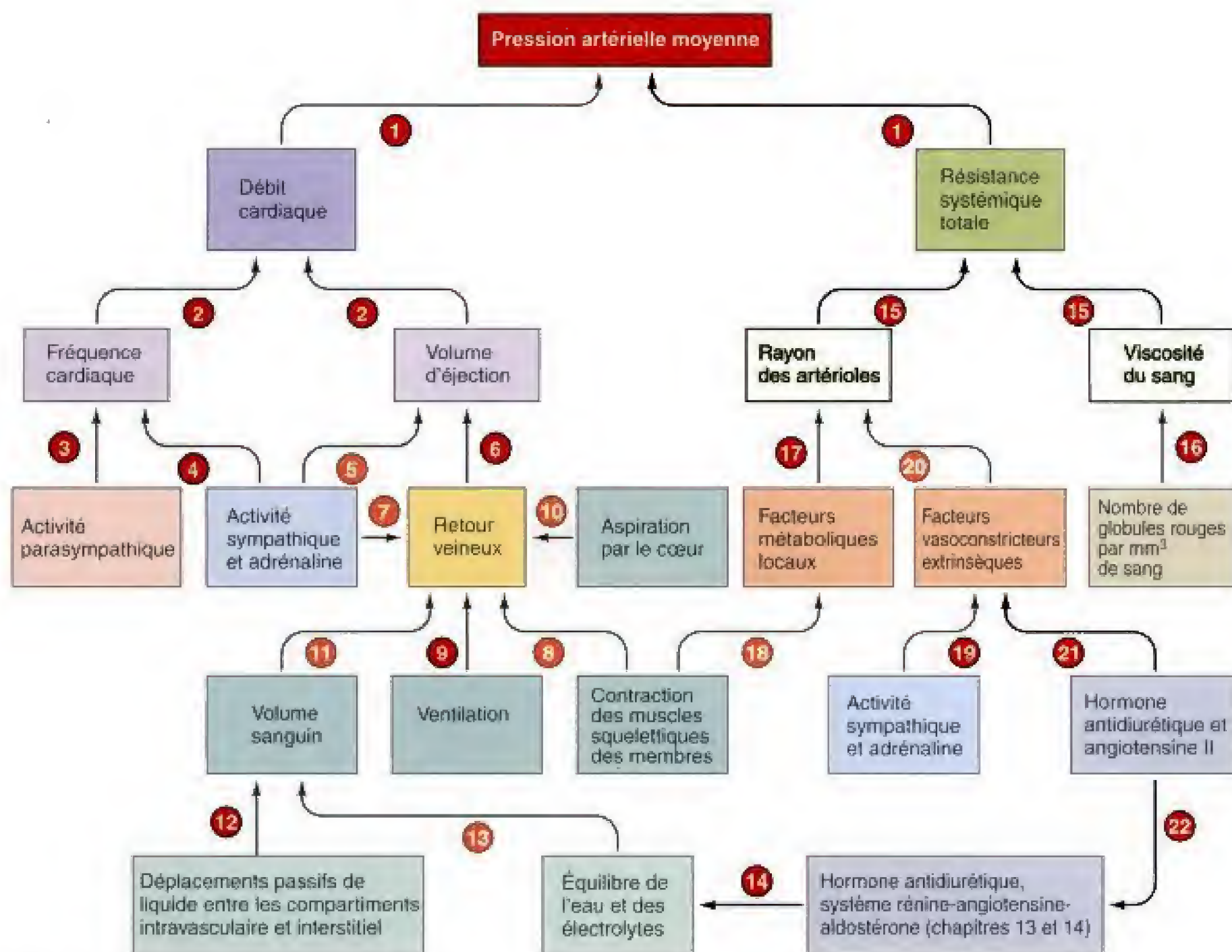
(Il ne faut pas confondre cette équation, dont le second membre contient les déterminants de la pression artérielle moyenne avec celle que l'on utilise pour estimer la pression artérielle moyenne = pression diastolique + (pression différentielle)/3)

De nombreux facteurs tiennent sous leur dépendance le débit cardiaque en agissant sur le volume d'éjection et la fréquence cardiaque (● figure 9-23, p. 263) et la résistance vasculaire systémique totale en agissant sur le muscle lisse des artéioles (● figure 10-12, p. 290). Ceci donne une idée de la complexité de la régulation de la pression artérielle. Bien que

tous ces facteurs aient été déjà étudiés, il est utile de les regrouper dans la ● figure 10-30.

- La pression artérielle moyenne dépend du débit cardiaque et de la résistance vasculaire systémique (1).
- Le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume systolique (2).
- La fréquence cardiaque dépend de l'activité respective du parasympathique (3), qui ralentit le cœur, et du sympathique (l'adrénaline est comprise dans la discussion) qui l'accélère (4).
- Le volume systolique augmente sous l'effet de la stimulation sympathique (5) (contrôle extrinsèque du cœur).
- Le volume systolique augmente aussi quand le retour veineux augmente (6) (contrôle intrinsèque du cœur selon la loi de Frank-Starling).
- Le retour veineux est facilité par la veinoconstriction d'origine sympathique (7), la pompe musculaire (8), la pompe respiratoire (9) et la succion cardiaque (10).
- Le volume sanguin circulant influence également la quantité de sang revenant au cœur (11). Le volume sanguin dépend à court terme de l'importance du passage de liquide entre le plasma et le liquide interstitiel à travers la paroi des capillaires (12) et à long terme, de l'équilibre hydroélectrolytique (13) contrôlé par les hormones du système rénine-angiotensine-aldostérone et par l'hormone antidiurétique (14).
- L'autre déterminant essentiel de la pression artérielle moyenne, la résistance vasculaire systémique, dépend du diamètre de toutes les artéioles et de la viscosité du sang (15). La principale cause de la viscosité du sang est le nombre de globules rouges (16). Mais le facteur le plus important de la résistance vasculaire est l'état des artéioles.
- Le diamètre des artéioles est contrôlé localement par des facteurs d'origine métabolique (intrinsèques) tels que le débit local est ajusté aux besoins du métabolisme (17). Par exemple, des changements qui ont lieu dans le muscle squelettique au travail sont responsables de la vasodilatation locale et de l'augmentation du débit (18).
- Le diamètre des artéioles dépend aussi de l'activité sympathique (19), le mécanisme de contrôle extrinsèque responsable de vasoconstriction (20) facteur d'augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle moyenne.





● FIGURE 10-30

**Facteurs déterminant la pression artérielle moyenne** Cette figure regroupe la ● figure 9-23, Facteurs déterminant le débit cardiaque, la ● figure 10-12, Principaux facteurs déterminant la résistance vasculaire (systémique) totale et la ● figure 10-24, Facteurs facilitant le retour veineux.

- Le diamètre des artéioles est aussi soumis à un contrôle extrinsèque par l'hormone antidiurétique et l'angiotensine II qui sont de puissants vasoconstricteurs (21) et qui sont aussi importants pour l'équilibre hydroélectrolytique (22).

La modification de l'un quelconque de ces facteurs entraînerait celle de la pression artérielle si un mécanisme compensateur influençant un autre facteur n'intervenait pas. Le débit de sang dans n'importe quel organe dépend de la force motrice, c'est-à-dire de la pression artérielle moyenne et du degré de vasoconstriction des artéioles locales. S'il y a vasodilatation dans une région il faut qu'il y ait vasoconstriction ailleurs à débit cardiaque inchangé, pour que la pression artérielle ne baisse pas et que le cerveau et les autres tissus soient convenablement irrigués. La pression artérielle doit donc fournir en permanence une force motrice suffisante pour que le sang soit dirigé non seulement

vers les organes en vasodilatation mais aussi vers le cerveau qui a continuellement d'un apport sanguin suffisant il faut donc qu'il y ait des ajustements continuels dans l'appareil circulatoire pour que la pression artérielle soit réglée à un niveau adéquat malgré les variations des besoins régionaux en apport sanguin.

#### MOYENS DE CONTRÔLE À COURT ET LONG TERME

La pression artérielle est surveillée continuellement par les barorécepteurs qui sont des récepteurs sensibles à la pression situés dans le système artériel et qui sont le point de départ de réponses réflexes tendant à maintenir la pression artérielle normale. Le réglage de celle-ci à court-terme (quelques secondes) est réalisé par des modifications réflexes du débit cardiaque et de la résistance systémique totale passant par l'action du système nerveux autonome sur le cœur et le muscle lisse des artéioles. Le réglage



à long terme (de la minute aux jours) passe par les ajustements du volume sanguin sous l'influence de facteurs dont dépendent la soif et le volume des urines (chapitre 14). L'influence du volume sanguin total sur la pression artérielle, à court et à moyen terme, est considérable. Étudions pour commencer les mécanismes de la régulation à court terme de cette pression.

## ■ L'arc réflexe des barorécepteurs est le mécanisme essentiel de la régulation à court terme de la pression artérielle

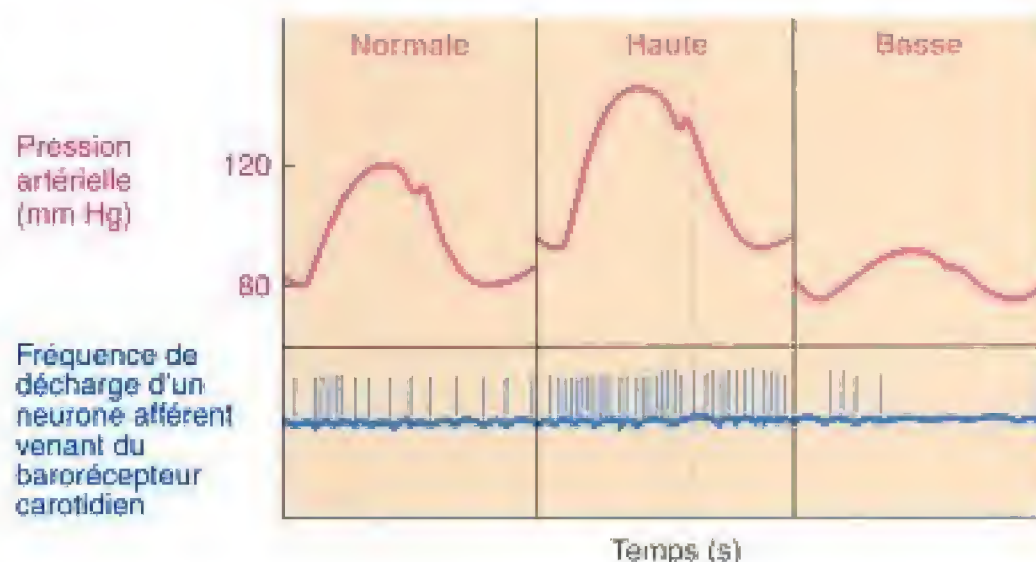
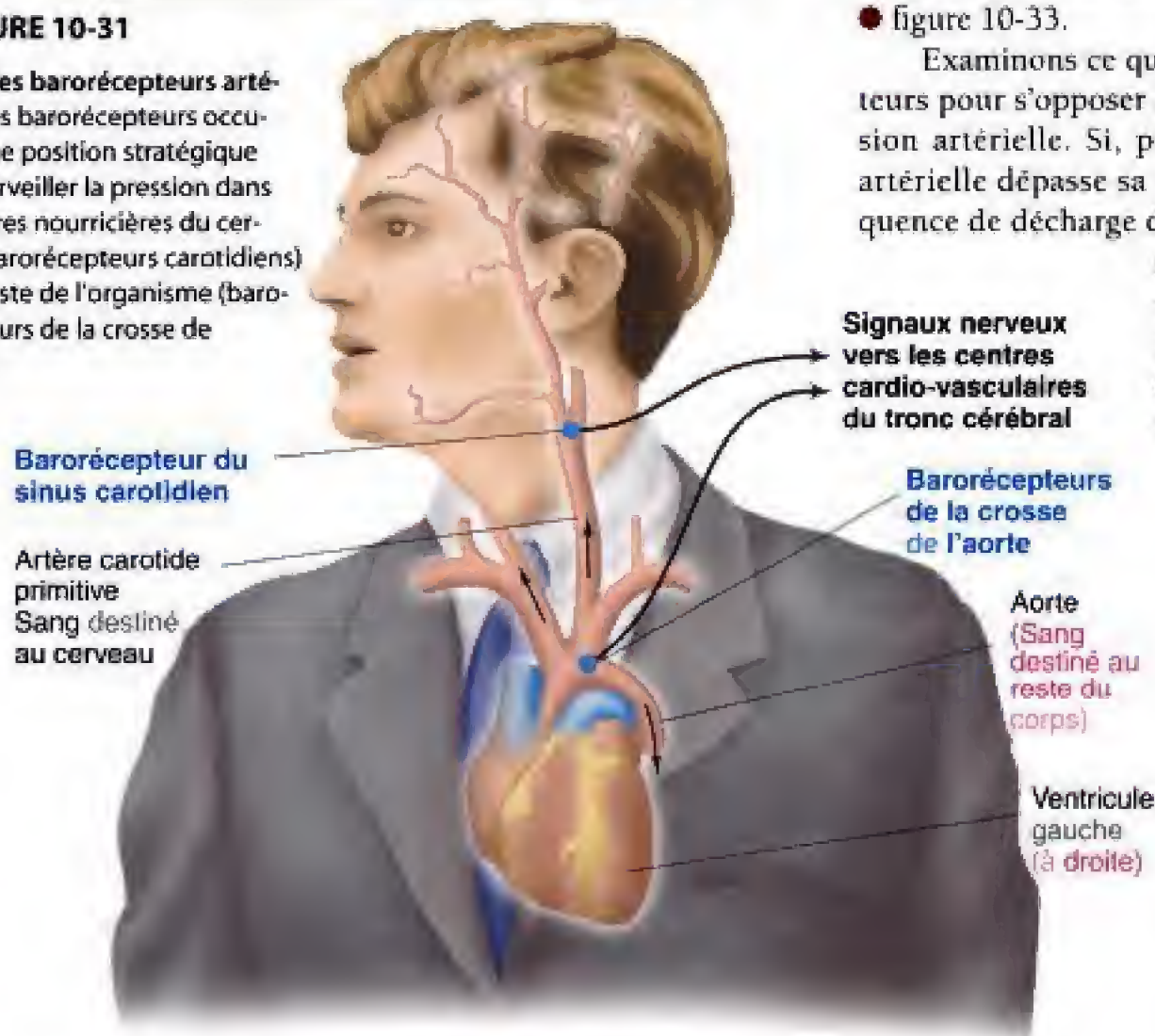
Toute modification de la pression artérielle met en jeu l'arc réflexe des barorécepteurs qui agit sur le cœur et les vaisseaux de sorte que le débit cardiaque et la résistance systémique totale sont modifiés afin de ramener la pression artérielle vers sa valeur normale. Comme tout arc réflexe, celui des barorécepteurs comprend des récepteurs, une voie afférente, des centres intégrateurs, une voie efférente et des effecteurs.

Les principaux récepteurs en jeu dans le contrôle en temps réel de la pression artérielle moyenne sont les barorécepteurs carotidiens et aortiques. Ils occupent une position stratégique (● figure 10-31) pour surveiller la pression dans les artères irriguant le cerveau dans le cas des barorécepteurs carotidiens et dans la gros tronc artériel d'où naissent les principales artères qui alimentent le reste de l'organisme dans le cas des barorécepteurs aortiques.

Les barorécepteurs fournissent continuellement des informations sur la pression artérielle c'est-à-dire qu'ils donnent naissance en permanence à des potentiels d'action en fonction de la

### ● FIGURE 10-31

**Siège des barorécepteurs artériels** Les barorécepteurs occupent une position stratégique pour surveiller la pression dans les artères nourricières du cerveau (barorécepteurs carotidiens) et du reste de l'organisme (barorécepteurs de la crosse de l'aorte).



### ● FIGURE 10-32

Fréquence de décharge d'un neurone afférent venant du barorécepteur carotidien en fonction de la pression artérielle moyenne

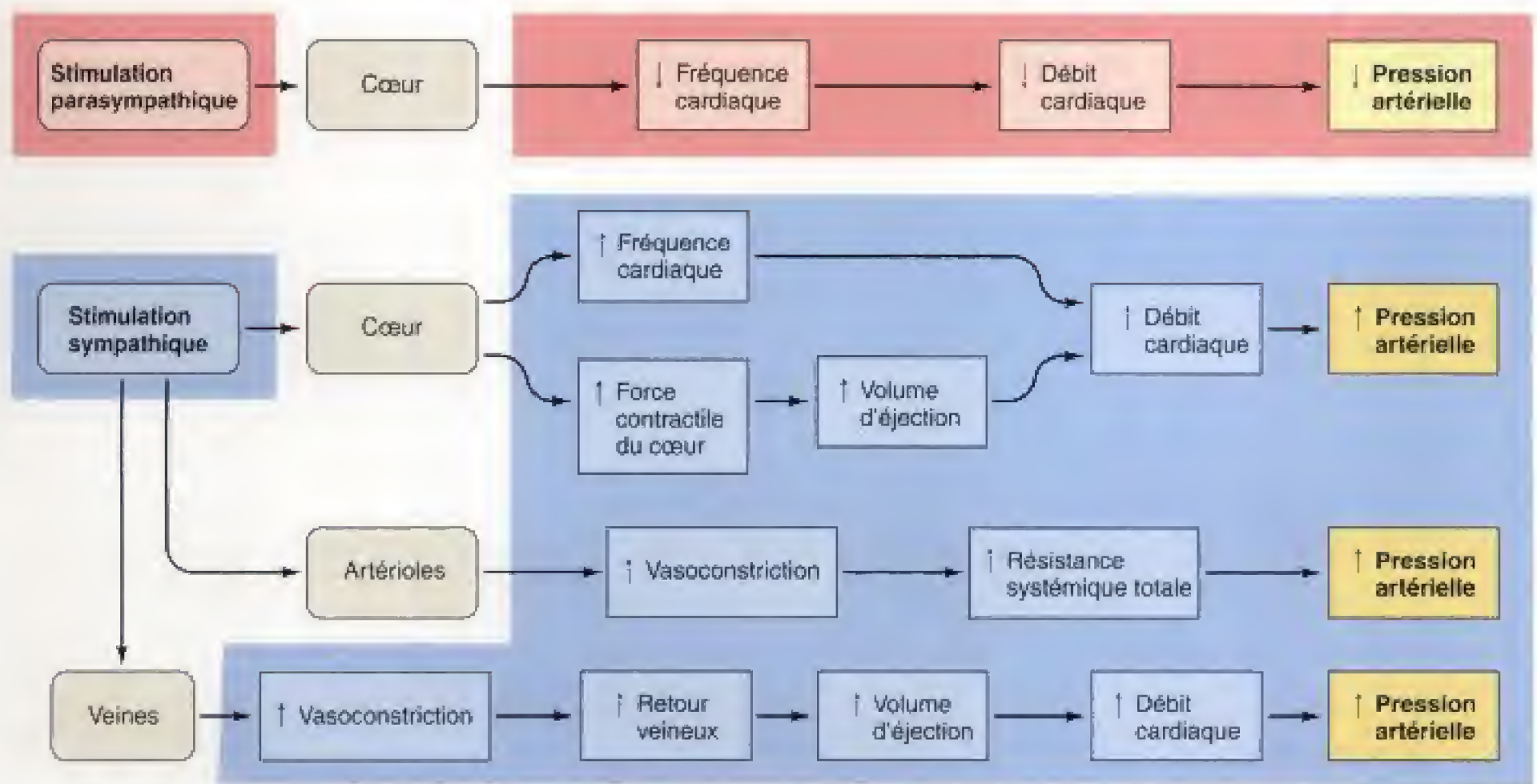
pression artérielle du moment. Quand celle-ci augmente leur potentiel récepteur augmente ainsi que la fréquence des potentiels d'action dans les nerfs afférents. Inversement, la fréquence des potentiels d'action diminue quand la pression artérielle baisse (● figure 10-32).

Le centre d'intégration où arrivent les potentiels d'action afférents est le centre cardiovasculaire situé dans le tronc cérébral au niveau du bulbe rachidien. La voie efférente appartient au système nerveux autonome. Le centre cardiovasculaire ajuste l'activité respective du sympathique et du parasympathique destinée aux effecteurs, le cœur et les vaisseaux. Les effets du système nerveux autonome sur le cœur et les vaisseaux en rapport avec la régulation de la pression artérielle sont résumés dans la ● figure 10-33.

Examinons ce qui se passe dans l'arc réflexe des barorécepteurs pour s'opposer à la baisse ou à l'augmentation de la pression artérielle. Si, pour une raison quelconque, la pression artérielle dépasse sa valeur normale (● figure 10-34a), la fréquence de décharge dans les nerfs afférents des barorécepteurs aortiques et carotidiens augmente. Recevant l'information selon laquelle la fréquence de décharge est excessive, le centre cardiovasculaire répond en réduisant l'activité du sympathique et en augmentant celle du parasympathique destinée à l'appareil cardiovasculaire. Ces signaux efférents causent le ralentissement du cœur, la diminution du volume systolique et la vasodilatation artériolaire. L'ensemble de ces effets tend à réduire le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique et à ramener la pression artérielle à sa valeur normale.

Inversement, en cas de baisse de la pression artérielle (● figure 10-34b), l'activité des barorécepteurs diminue ce qui a pour conséquence que le centre cardiovasculaire augmente l'ac-





● FIGURE 10-33

Résumé des effets des systèmes nerveux parasympathique et sympathique sur les facteurs qui influencent la pression artérielle moyenne

tivité du sympathique et réduit celle du parasympathique. Ceci entraîne l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume systolique ainsi que la vasoconstriction artériolaire et veineuse ; d'où l'augmentation de la résistance vasculaire systémique totale et du débit cardiaque ce qui tend à faire remonter la pression artérielle. Malgré ces dispositifs de contrôle, il arrive que la pression artérielle ne soit pas maintenue à un niveau normal comme cela sera exposé plus loin. (En dépit de cette boucle de régulation, la pression artérielle augmente au cours de l'exercice physique pendant lequel le débit cardiaque augmente d'autant plus que l'exercice est plus intense et, ceci, malgré la vasodilatation dans les masses musculaires actives et le muscle cardiaque. Tout se passe donc comme si le réflexe des barorécepteurs était réglé à un niveau supérieur au cours de l'exercice. Il s'agit bien d'une augmentation normale de la pression artérielle ; l'absence de montée de la pression artérielle au cours de l'exercice physique est de mauvaise augure et traduit l'altération de la fonction contractile du ventricule gauche, NdT).

### ■ L'hypertension artérielle est un problème de santé publique important dont les causes sont mal connues

Il arrive que les mécanismes de compensation ne fonctionnent pas normalement ou n'arrivent pas à corriger complètement les modifications de la pression artérielle. On parle d'hypertension artérielle quand la pression artérielle est trop haute en perma-

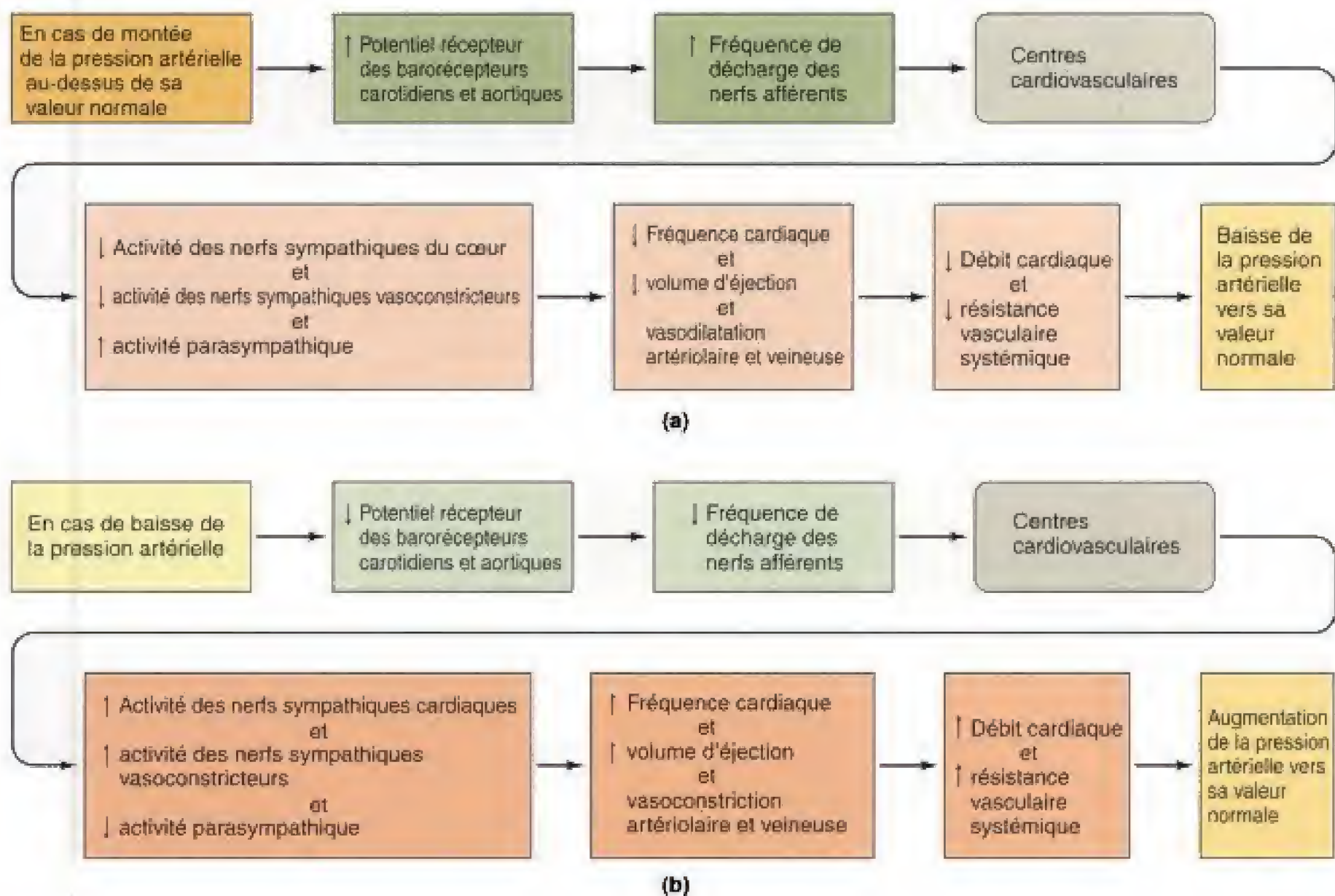
nence (supérieure à 140/90 mm Hg au repos), d'hypotension artérielle quand elle est trop basse (inférieure à 100/60 mm Hg) et de *choc circulatoire* en cas d'hypotension extrême. Nous allons nous intéresser à l'hypertension artérielle qui est l'anomalie de la pression artérielle la plus fréquente avant de conclure ce chapitre par la discussion de l'hypotension et du choc.



Il y a deux grandes classes d'hypertension, secondaire et essentielle. C'est seulement dans 10 % des cas que l'hypertension relève d'une cause précise ; il s'agit alors d'hypertension *secondaire*. En cas d'athérosclérose avec diminution de l'élasticité des artères par suite de la perte de fibres élastiques ou de la présence de plaques d'athérome calcifiées (cf. p. 267) la pression artérielle est trop haute, conséquence du « durcissement » des artères. Il y a aussi hypertension en cas d'affection rénale telle que les reins n'éliminent plus normalement l'eau et le sel plus rarement et en cas d'anomalie hormonale comme la sécrétion excessive par la glande cortico-surrénale d'aldostérone (une hormone stéroïde s'opposant à l'élimination de sel par les reins) ou d'adrénaline par une tumeur de la glande médullosurrénale appelée phéochromocytome.

Dans 90 % des cas, on ne trouve pas de cause à l'hypertension artérielle. On parle alors d'hypertension *essentielle* ou *idiopathique*. L'hypertension essentielle est un fourre-tout pour les hypertensions artérielles qui relèvent d'une variété de facteurs en grande partie inconnus plutôt que d'une cause précise. Il y a chez de nombreux sujets une forte composante génétique à l'hyper-





● FIGURE 10-34

**Réflexe du barorécepteur contrôlant la pression artérielle** a) Réponse réflexe des barorécepteurs en cas de montée de la pression artérielle. b) Réponse réflexe des barorécepteurs à la baisse de la pression artérielle.

tension artérielle qui peut être renforcée par des facteurs d'environnement comme l'obésité, le tabagisme, l'apport excessif de sel dans l'alimentation, etc.

Quel(s) que soi(en)t le(s) facteur(s) responsable(s) de l'hypertension artérielle, celle-ci, une fois installée, semble se perpétuer. L'exposition prolongée à une pression excessive favorise le développement de l'athérosclérose qui aggrave l'hypertension.

#### ADAPTATION DES BARORÉCEPTEURS DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Les barorécepteurs ne font pas baisser la pression dans l'hypertension artérielle parce qu'ils s'adaptent et sont « réglés » pour fonctionner à une pression plus haute que normalement. En cas d'hypertension artérielle chronique, les barorécepteurs continuent à assurer la régulation à court terme de la pression artérielle mais à un plus haut niveau de la pression moyenne.

#### COMPLICATIONS DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle impose des contraintes au cœur et aux vaisseaux. Le travail du cœur est accru car il pompe le sang contre une plus grande résistance et les vaisseaux peuvent être endommagés surtout s'ils sont fragilisés par l'athérosclérose. Les

complications de l'hypertension artérielle sont l'insuffisance cardiaque congestive qui traduit l'incapacité du cœur à remplir correctement son rôle de pompe, les accidents vasculaires cérébraux dus à la rupture ou à l'occlusion d'artères cérébrales et l'insuffisance coronaire due à l'occlusion d'artères coronaires. De petits vaisseaux peuvent se rompre et être à l'origine de saignements de moindre conséquence comme, par exemple, les saignements de nez. D'autres complications graves de l'hypertension sont l'insuffisance rénale causée par la gêne à l'écoulement du sang due à des lésions progressives des petits vaisseaux du rein et la perte progressive de la vision due à des lésions de la rétine secondaires aux altérations des vaisseaux rétiens.

L'hypertension est silencieuse tant qu'il n'y a pas de complications et peut donc rester méconnue en l'absence de la mesure périodique de la pression artérielle. Quand on prend en considération les complications de l'hypertension artérielle et sa très grande prévalence (environ 25 % de la population adulte dans les pays développés) on réalise qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique.

Dans des recommandations récentes, le NIH (National Institute of Health) américain a défini la **préhypertension** comme une nouvelle entité dans laquelle la pression artérielle au repos



est en permanence entre sa valeur normale et l'hypertension (pression artérielle entre 120/80 et 139/89). En cas de préhypertension, la pression artérielle peut en règle générale être abaissée par un programme d'exercice physique et des mesures diététiques ; par contre en cas d'hypertension, le traitement comporte les modifications du mode de vie et des médicaments anti-hypertenseurs. L'objectif du traitement de la préhypertension est de prévenir la montée de la pression artérielle jusqu'à l'hypertension proprement dite avec son risque de complications.

Il reste à étudier l'autre extrême, l'hypotension, en commençant par l'hypotension orthostatique transitoire pour en terminer avec un état plus grave, le choc circulatoire.

### ■ La syncope de l'hypotension orthostatique est due à l'insuffisance transitoire de l'activité du sympathique

Il y a hypotension soit en cas de disproportion entre la capacité des vaisseaux et le volume sanguin (pas assez de sang pour remplir les vaisseaux), soit quand le cœur n'est pas capable de produire une pression suffisante pour assurer l'écoulement du sang.

La cause la plus fréquente d'hypotension transitoire est l'hypotension orthostatique. L'hypotension orthostatique est la baisse passagère de la pression artérielle due à l'insuffisance des mécanismes compensant le déplacement de sang dû à la gravité lors du passage de la position horizontale à la position verticale, surtout après un alitement de longue durée. Quand on passe de la position couchée à la position debout, l'accumulation de sang dans les veines des membres inférieurs entraîne la diminution du retour veineux et par suite, celle du débit cardiaque et de la pression artérielle. Cette dernière est normalement détectée par les barorécepteurs qui déclenchent immédiatement les réponses réflexes responsables de la remontée de la pression artérielle. Cependant, quand un sujet se lève pour la première fois après un alitement prolongé, ces réflexes compensatoires peuvent être émoussés temporairement faute d'avoir été mis à contribution. La vasoconstriction des veines des membres inférieurs est insuffisante pour limiter l'accumulation du sang dans ceux-ci. La diminution de la pression artérielle et du débit sanguin cérébral sont cause d'étourdissement ou même de syncope. (L'existence de volumineuses varices des membres inférieurs qui amplifient l'accumulation de sang dans les membres inférieurs et la prise de médicaments, notamment les médicaments vasodilatateurs qui s'opposent à la vasoconstriction d'origine sympathique, sont les deux causes les plus courantes en pratique médicale d'hypotension orthostatique, NdT).

### ■ Le choc circulatoire peut être irréversible



Quand la pression artérielle tombe si bas qu'un débit de sang suffisant n'arrive plus aux tissus, c'est le choc circulatoire. Cet état de choc peut être dû à : 1) la perte importante de sang par hémorragie ; 2) l'insuffisance de la pompe cardiaque ; 3) la vasodilatation généralisée des artérioles au cours de manifestations de type allergique (choc anaphylactique) ou de certaines infections généralisées ; 4) un défaut de la vasoconstriction neurogène.

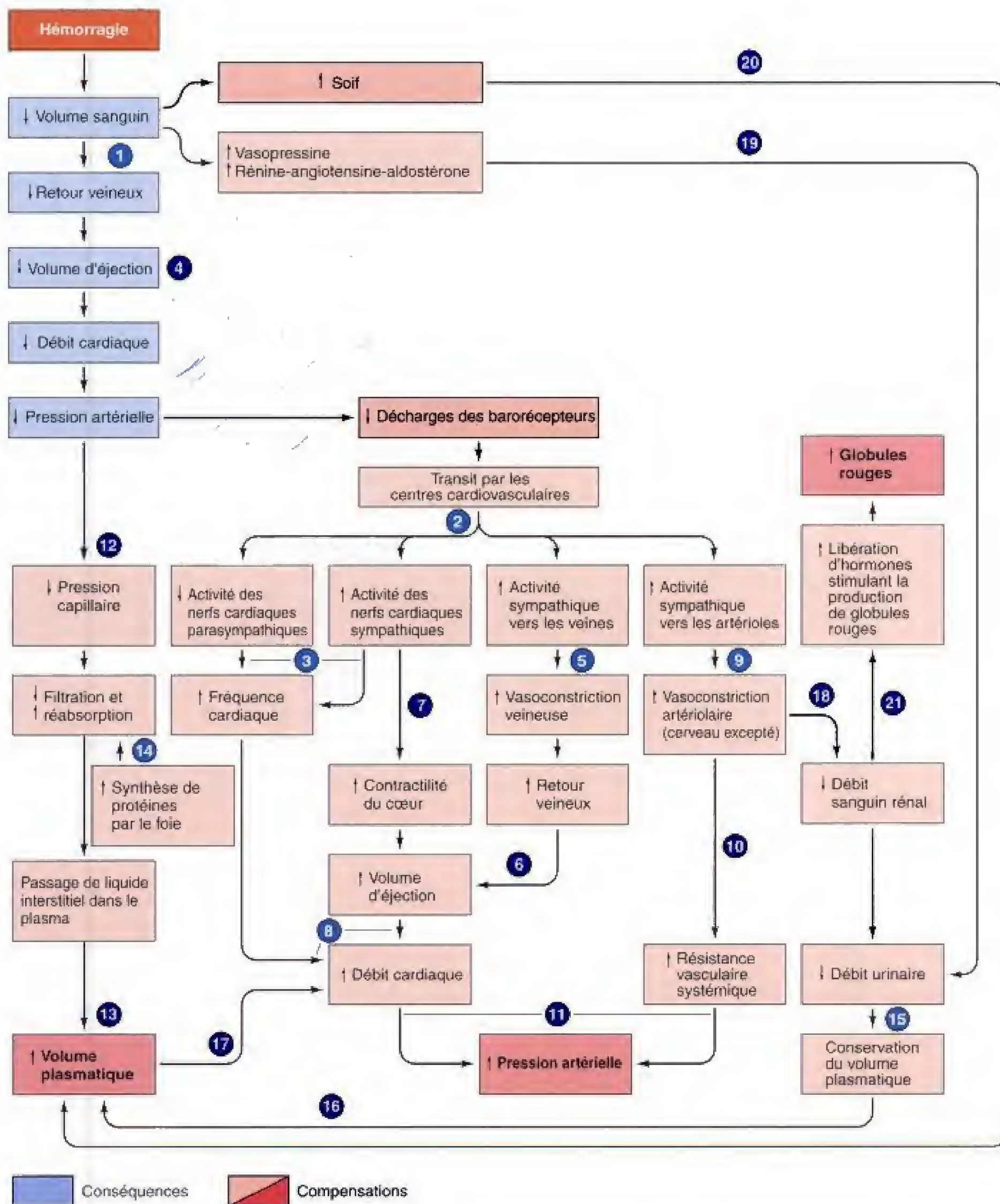
On peut étudier les conséquences et les mécanismes compensateurs du choc en prenant pour exemple l'hémorragie (● figure 10-35). Cette figure est intimidante mais en la suivant

pas à pas on retrouvera beaucoup des concepts exposés dans ce chapitre. Les chiffres encadrés du texte correspondent à ceux de la figure.

### CONSÉQUENCES ET COMPENSATION DU CHOC

- Après une forte perte de sang, la diminution du volume sanguin circulant entraîne celle du retour veineux (1) et la chute consécutive du débit cardiaque et de la pression artérielle (les cadres bleus correspondent aux conséquences de l'hémorragie).
- Des mécanismes de compensation immédiate tendent à maintenir un débit sanguin suffisant vers le cerveau (les cadres roses de la figure correspondent aux mécanismes compensatoires).
- Le réflexe des barorécepteurs déclenché par la baisse de la pression artérielle cause l'augmentation de l'activité du sympathique et la diminution de celle du parasympathique destinés au cœur (2). Le résultat en est d'augmenter la fréquence cardiaque (3) et de s'opposer à la diminution du volume d'éjection (4) lié à celle du volume sanguin. En cas de perte de sang importante le pouls est faiblement palpable en raison du petit volume d'éjection et la fréquence cardiaque est rapide.
- Du fait de la stimulation sympathique, il y a vasoconstriction généralisée des veines (5) ce qui favorise le retour veineux et tend à rétablir le volume systolique selon la loi fondamentale du cœur de Frank-Starling (6).
- La stimulation sympathique renforce la contractilité du cœur (7) ce qui contribue à augmenter le volume d'éjection.
- L'effet de ces mécanismes compensatoires sur la fréquence cardiaque et le volume d'éjection est de s'opposer à la chute du débit cardiaque (8).
- La vasoconstriction artériolaire généralisée due à la stimulation sympathique (9) cause l'augmentation de la résistance vasculaire systémique (10).
- L'effet combiné des mécanismes compensatoires sur le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique est de s'opposer à la baisse de la pression artérielle (11).
- La chute initiale de la pression artérielle est accompagnée par celle de la pression capillaire (12), ce qui favorise le passage de liquide interstitiel dans les capillaires et tend au rétablissement du volume plasmatique (13) réalisant une sorte d'auto-transfusion.
- Dans les jours suivant l'hémorragie la synthèse de protéines plasmatiques par le foie augmente (14) d'où la remontée de la pression colloïde osmotique du plasma qui contribue à la rétention de liquide dans le compartiment vasculaire.
- Le débit d'urine diminue ce qui maintient dans l'organisme de l'eau qui, sans cela, aurait été éliminée (15). Cette rétention d'eau contribue à compenser la perte de volume plasmatique (16). L'augmentation de celui-ci facilite la remontée du débit cardiaque amorcée par le réflexe des barorécepteurs (17). La réduction du débit d'urine est due à la diminution du débit sanguin rénal dû à la vasoconstriction compensatoire des artérioles du rein (18). La baisse du volume plasmatique déclenche également l'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone de conservation du sel (19).
- La soif, stimulée par la baisse du volume plasmatique (20) entraîne la prise de liquide ce qui contribue à la restauration du volume plasmatique.





● FIGURE 10-35

**Conséquences et compensation de l'hémorragie** La baisse du volume sanguin due à l'hémorragie cause la baisse de la pression artérielle (les conséquences de l'hémorragie figurent dans les cadres bleus). Une série de compensations a lieu (cadres rose clair) qui aboutissent au rétablissement du volume plasmatique, de la pression artérielle et du nombre de globules rouges (cadres rose foncé). Se reporter au texte (pp. 270-272) pour l'explication des chiffres et la description détaillée des compensations.



- À long terme, une semaine ou plus, les globules rouges perdus sont remplacés grâce à la production accrue de ces cellules sous l'effet de la sécrétion d'une hormone rénale spécialisée, l'érythropoïétine, stimulée par la diminution de l'apport d'O<sub>2</sub> aux reins (21).

### CHOC IRRÉVERSIBLE

L'ensemble de ces mécanismes compensatoires est souvent insuffisant en cas de perte importante de liquide. Même s'ils sont susceptibles de compenser la baisse de la pression artérielle ces mécanismes à court terme ne continuent pas indéfiniment. Ils doivent être relayés par la transfusion et l'administration de liquides isolément ou ensemble. L'apport de sang aux reins, au tube digestif, à la peau et à d'autres organes peut être compromis temporairement de façon à protéger le débit cérébral du moins tant que ces organes n'en souffrent pas. Mais au-delà d'un certain temps la pression artérielle continue à baisser malgré le traitement. C'est ce que l'on qualifie de *choc irréversible* par opposition au *choc réversible* qui peut être corrigé par les mécanismes compensatoires et le traitement.



### LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Les vaisseaux sanguins sont la voie de circulation par laquelle le sang allant aux cellules ou en provenant transporte l'O<sub>2</sub>, les nutriments, les hormones et les déchets cellulaires. Ils contri-

buent donc à l'homéostasie. Les cellules meurent, celles du cerveau en 4 minutes, si elles sont privées d'apport sanguin. Le sang est recyclé et conditionné continuellement au cours de la traversée des différents organes ; il suffit donc d'un volume de sang relativement petit pour assurer le maintien de la composition chimique adéquate du milieu liquide qui baigne les cellules et dont dépend leur survie. Par exemple, l'O<sub>2</sub> est continuellement prélevé dans l'environnement par les poumons et consommé par les cellules.

Les plus petits vaisseaux, les capillaires, sont le siège des échanges entre le sang et les cellules. Les capillaires amènent le sang conditionné à moins de 0,01 cm de chacune des cellules de l'organisme ; cette proximité est fondamentale car la diffusion sur des distances de l'ordre du cm est un processus trop lent pour assurer le transport de matière nécessaire à la survie des cellules. L'O<sub>2</sub>, qui mettrait des mois ou des années à diffuser des poumons vers tous les tissus, est apporté « à la porte » de chacune des cellules de sorte qu'il ne lui reste plus qu'une courte distance à franchir par diffusion. De même les hormones sont transportées rapidement par la circulation depuis leur lieu de production par les glandes endocrines jusqu'à leur lieu d'action ailleurs dans l'organisme alors que la diffusion simple serait beaucoup trop lente pour qu'elles puissent jouer en temps utile leur rôle qui est de nature homéostatique dans de nombreux cas.

Les autres segments de la circulation sont les canaux d'irrigation des capillaires. Les artères et les artérioles distribuent le sang pompé par le cœur aux capillaires où ont lieu les échanges vitaux et les veinules et veines ramènent au cœur le sang sortant des capillaires.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 275-279)

- Des matériaux sont échangés entre les parties de l'organisme, d'une part, et avec l'environnement, d'autre part, grâce au réseau vasculaire dans lequel circule le sang qui approvisionne tous les tissus (cf. figure 10-1).
- Les organes dans lesquels le sang est enrichi en nutriments et débarrassé de déchets reçoivent plus de sang qu'il n'est nécessaire pour leurs besoins propres ; ces organes supportent mieux une réduction de l'apport sanguin que ceux qui reçoivent seulement le sang nécessaire à leurs besoins propres.
- Le cerveau est particulièrement vulnérable en cas de réduction de son apport de sang. La conservation d'un débit sanguin cérébral est donc prioritaire pour l'appareil circulatoire.
- Le débit de sang dans un vaisseau est proportionnel à la différence de pression entre l'entrée et la sortie et inversement proportionnel à la résistance à l'écoulement. La pression à l'entrée est due à celle que la contraction cardiaque exerce sur le sang. La pression est plus basse à la sortie en raison des frottements contre les parois et à l'intérieur même du sang (cf. figure 10-2).
- La résistance à l'écoulement dépend du rayon du vaisseau ; elle est inversement proportionnelle au rayon à la puissance quatre

de sorte qu'elle est très sensible à de faibles changements de rayon. La résistance augmente quand le rayon diminue et diminue quand il augmente (cf. figure 10-3).

- Le sang circule en circuit fermé entre le cœur et les tissus. Le sang va du cœur aux tissus par les artères. Les artérioles sont responsables des ajustements du débit dans les différents organes. Les capillaires sont le lieu d'échange de matière entre le sang et les tissus avoisinants. Le sang revient au cœur par les veines (cf. figure 10-4 et tableau 10-1).

### Artères (pp. 280-283)

- Les artères sont des tubes à faible résistance allant du cœur aux tissus.
- Elles servent aussi de réservoir de pression. À cause de leur élasticité elles se laissent distendre pour faire place au volume de sang propulsé par la contraction cardiaque et se rétractent en chassant le sang vers la périphérie pendant la phase de repos du cœur (cf. figure 10-5).
- La pression systolique est la pression maximale exercée par le sang sur la paroi des artères pendant la systole ventriculaire. La pression diastolique est la pression minimale dans les artères



quand le sang s'écoule vers la périphérie durant la diastole (cf. figures 10-6 et 10-7).

- La pression artérielle moyenne est la pression motrice au long du cycle cardiaque ; elle est sensiblement égale à la pression diastolique + un tiers de la pression différentielle (cf. figure 10-8).

#### Artérioles (pp. 283-289)

- Ce sont les grands responsables de la résistance vasculaire. Leur grande résistance est cause de la forte chute de pression entre les artères et les capillaires. Cette différence de pression va de pair avec l'écoulement du sang du cœur vers les organes (cf. figure 10-8).
- Un certain degré de contraction des artérioles, le tonus artériolaire, existe en permanence.
- La vasodilatation des artérioles est l'augmentation de leur diamètre au-dessus du diamètre correspondant au tonus de base et diminue leur résistance ; inversement la vasoconstriction diminue leur calibre et accroît leur résistance (cf. figure 10-9).
- Le calibre des artérioles dépend de mécanismes locaux, intrinsèques et de mécanismes extrinsèques.
- Les facteurs locaux sont surtout des modifications chimiques locales liées au changement de l'activité métabolique du tissu. Les modifications du métabolisme local causent la libération de médiateurs vasoactifs par l'endothélium. Ces facteurs agissent directement sur le muscle lisse voisin ce qui modifie de façon appropriée le calibre des artérioles nourricières du tissu. C'est grâce à ces modifications de résistance à l'écoulement que les facteurs locaux ajustent le débit aux besoins métaboliques des tissus (cf. figure 10-10 et tableau 10-2).
- Ces ajustements ont lieu indépendamment dans les différents tissus et sont les principaux facteurs de la répartition du débit cardiaque (figure 10-11).
- Les mécanismes extrinsèques, qui sont essentiellement le système sympathique et à un moindre degré certaines hormones, sont importants pour la régulation de la pression artérielle moyenne. Les artérioles sont abondamment innervées par le sympathique dont la stimulation cause la vasoconstriction artériolaire généralisée et, par suite, l'augmentation de la pression artérielle. La diminution de l'activité du sympathique est cause de vasodilatation et tend à faire baisser la pression artérielle. Ces facteurs extrinsèques d'ajustement du calibre des artérioles sont importants pour maintenir la pression artérielle à un niveau suffisant pour que l'écoulement du sang vers les tissus soit assuré en permanence (cf. figure 10-12).

#### Capillaires (pp. 289-298)

- Les capillaires de petit calibre, à paroi mince, très ramifiés sont parfaitement adaptés aux échanges entre le sang et les tissus. La surface disponible pour les échanges est maximale et la distance de diffusion est minimale à leur niveau. En outre leur très grande surface de section cumulative fait que l'écoulement du sang y est très lent ce qui laisse le temps nécessaire pour que les échanges aient lieu (cf. figures 10-3 à 10-5).
- Il y a deux modalités d'échanges passifs à travers la paroi des capillaires : la diffusion et l'écoulement de liquide par des pores.
- Les échanges de substances dissoutes individuelles se font essentiellement par diffusion sous l'effet de différences de concentration. Les substances liposolubles traversent directement la couche de cellules endothéliales tandis que l'eau entraînant des substances dissoutes passe par des pores situés entre les cellules endothéliales. En règle générale, les protéines plasmatiques ne traversent pas la paroi capillaire (cf. figures 10-16 et 10-17).

- La filtration d'eau du plasma vers le liquide interstitiel et sa réabsorption en sens inverse dépendent des pressions exercées de part et d'autre de la paroi des capillaires. (1) Le liquide sort de la partie initiale des capillaires (ultrafiltration) où les pressions qui tendent à le faire sortir (essentiellement pression du sang dans le capillaire) sont supérieures à celles qui l'attirent (essentiellement pression colloïde osmotique du plasma). (2) Le liquide est réabsorbé dans la seconde partie des capillaires où la différence de pression est inversée en raison de la baisse progressive de la pression du sang le long du capillaire alors que la pression colloïde osmotique du plasma est pratiquement inchangée (cf. figures 10-8, 10-18 et 10-19).
- Ce sont ces écoulements par les pores qui sont responsables de la répartition de l'eau entre le plasma et les liquides interstitiels.
- Normalement il y a un petit excès de la filtration sur la réabsorption. Cet excès de liquide et les quelques protéines filtrées, ainsi que des produits étrangers comme les bactéries, sont captés par les capillaires lymphatiques et deviennent la lymphe. La lymphe circule dans les collecteurs lymphatiques, traverse au passage les ganglions lymphatiques et aboutit dans les grosses veines (cf. figures 10-20 et 10-21).

#### Veines (pp. 298-302)

- Les veines sont les conduits à faible résistance qui ramènent le sang au cœur.
- Elles ont aussi un rôle de réservoir dans lequel du sang peut s'accumuler. La capacité des veines change beaucoup pour de faibles variations de la pression veineuse plus par déformation, passant de l'état aplati à l'état cylindrique, que par étirement de leur paroi (cf. figure 10-23).
- L'écoulement du sang veineux est dû à la différence de pression entre les veines et l'oreillette. La pression du sang à l'origine du système veineux est ce qui reste de la pression due à la contraction cardiaque à la sortie des capillaires (cf. figures 10-8 et 10-24).
- Le retour veineux est facilité par la vasoconstriction des veines due à la stimulation sympathique et par la compression des veines des membres due à la contraction des muscles squelettiques qui, l'une et l'autre, poussent le sang dans les veines (cf. figures 10-24 à 10-27).
- Des valves à sens unique permettent l'écoulement du sang veineux en direction du cœur et empêchent son reflux. Le retour veineux est également facilité par les mouvements respiratoires et par l'effet aspirant du cœur. L'inspiration fait baisser la pression dans la cavité thoracique et cette baisse de pression est transmise à travers la paroi des grosses veines intrathoraciques au sang qu'elles contiennent ce qui facilite l'écoulement de sang des veines périphériques qui sont exposées à la pression atmosphérique vers les veines intrathoraciques qui débouchent dans l'oreillette droite. De plus la baisse de pression dans les oreillettes pendant la systole des ventricules et dans les ventricules au début de leur diastole contribue à aspirer le sang et facilite le remplissage du cœur (cf. figures 10-24 et 10-29).

#### Pression artérielle (pp. 302-310)

- La régulation de la pression artérielle est assurée grâce au contrôle des deux variables dont elle dépend, le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique totale (cf. figure 10-30).
- Le débit cardiaque est fonction de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection tandis que la résistance systémique dépend du degré de vasoconstriction des artérioles (cf. figures 9-23 et 10-12).
- La régulation à court terme de la pression artérielle est assurée par l'arc réflexe des barorécepteurs. Les barorécepteurs carotidiens et aortiques surveillent continuellement la pression arté-



rielle moyenne. Quand celle-ci s'écarte de sa valeur normale, ils le signalent au centre cardiovasculaire du bulbe qui répond en ajustant l'activité des nerfs du système nerveux autonome destinés au cœur et aux vaisseaux afin de ramener la pression artérielle vers sa valeur normale (cf. figures 10-31 à 10-34).

- La régulation à long terme de la pression artérielle dépend en grande partie de l'élimination de l'eau et du sel par les reins.

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (réponses p. A-42)

1. Vrai ou faux. La disposition en parallèle du réseau vasculaire systémique permet d'ajuster l'apport de sang à chaque organe.
2. Vrai ou faux. Il passe plus de sang dans les capillaires durant la systole que durant la diastole.
3. Vrai ou faux. À un moment donné, les capillaires systémiques contiennent environ 5 % du volume sanguin total.
4. Vrai ou faux. Il passe chaque minute autant de sang dans l'ensemble des capillaires que dans l'aorte bien que la vitesse du sang soit beaucoup plus faible dans les capillaires.
5. Vrai ou faux. À cause des forces de gravité, la pression dans les veines des membres inférieurs est plus haute en position debout qu'en position couchée.
6. Parmi les propriétés suivantes, quelles sont celles qui appartiennent aux artérioles (indiquer toutes les bonnes réponses) :
  - a. responsables de la chute importante de pression sanguine entre l'aorte et les capillaires
  - b. siège des échanges de matière entre le sang et les tissus avoisinants
  - c. principales responsables de la résistance systémique totale
  - d. principales responsables de la distribution du débit cardiaque
  - e. rôle important dans la régulation de la pression artérielle
  - f. conversion du débit pulsatile à la sortie du cœur en débit continu, régulier dans les vaisseaux situés en aval d'elles
  - g. rôle de réservoir de sang
7. Choisir les réponses (a), (b) ou (c) pour indiquer l'effet des facteurs énumérés ci-dessous sur le retour veineux
 

|                                                                                                               |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| ___ 1. vasoconstriction veineuse                                                                              | (a) augmentation    |
| par stimulation sympathique                                                                                   | (b) diminution      |
|                                                                                                               | (c) absence d'effet |
| ___ 2. activité des muscles squelettiques                                                                     |                     |
| ___ 3. effet de la gravité lors du passage en position debout                                                 |                     |
| ___ 4. mouvements respiratoires                                                                               |                     |
| ___ 5. augmentation de la pression dans l'oreillette droite due à la fuite de la valve tricuspide (AV droite) |                     |
| ___ 6. diminution de la pression ventriculaire au début de la diastole                                        |                     |
8. Choisir les réponses (a), (b) ou (c) pour indiquer quel type de réponse compensatoire portant sur les facteurs énumérés de 1 à 13 aide au rétablissement de la pression artérielle après une hémorragie grave :
 

|                      |
|----------------------|
| (a) augmentation     |
| (b) diminution       |
| (c) absence d'effet. |

- La pression artérielle peut être trop haute (hypertension artérielle) ou trop basse (hypotension artérielle). Une trop forte et durable hypotension compromet l'approvisionnement des tissus en sang et aboutit au choc circulatoire (cf. figure 10-35).

- \_\_\_ 1. fréquence des potentiels d'action générés par les barorécepteurs carotidiens et aortiques
- \_\_\_ 2. commande sympathique émise par le centre cardiovasculaire
- \_\_\_ 3. commande parasympathique émise par le centre cardiovasculaire
- \_\_\_ 4. fréquence cardiaque
- \_\_\_ 5. volume d'éjection systolique
- \_\_\_ 6. débit cardiaque
- \_\_\_ 7. diamètre des artérioles
- \_\_\_ 8. résistance vasculaire systémique totale
- \_\_\_ 9. diamètre des veines
- \_\_\_ 10. retour veineux
- \_\_\_ 11. débit d'urine
- \_\_\_ 12. rétention d'eau dans l'organisme
- \_\_\_ 13. passage de liquide interstitiel vers le plasma au niveau des capillaires.

### Questions rédactionnelles

1. Comparer le débit sanguin dans les organes de conditionnement du sang et dans les autres organes.
2. Discuter les relations entre débit, pression et résistance vasculaire. Quel est le principal facteur de la résistance à l'écoulement ?
3. Décrire la structure et les rôles principaux des différents segments du réseau vasculaire.
4. Comment les artères jouent-elles le rôle de réservoir de pression ?
5. Décrire la mesure indirecte de la pression artérielle avec un sphygmomanomètre.
6. Définir la vasoconstriction et la vasodilatation.
7. Discuter les facteurs intrinsèques et extrinsèques dont dépend le calibre des artérioles.
8. Décrire le mode principal d'échange de substances dissoutes individuelles à travers la paroi des capillaires ? Quelles sont les forces responsables des mouvements d'eau à travers la paroi capillaire ? Quelle est l'importance de ces mouvements d'eau ?
9. Décrire la formation de la lymphe ? Quels sont les principaux rôles de la circulation lymphatique ?
10. Définir l'œdème et en discuter les causes possibles.
11. Décrire le rôle des veines comme réservoir de sang.
12. Comparer les effets de la vasoconstriction sur l'écoulement de sang dans les veines et les artères.
13. Discuter les facteurs dont dépend la pression artérielle moyenne
14. Décrire les effets de la stimulation sympathique et parasympathique sur l'appareil cardiovasculaire
15. Distinguer l'hypertension artérielle essentielle de l'hypertension artérielle secondaire. Quelles sont les conséquences éventuelles de l'hypertension artérielle chronique ?



## SUJETS DE RÉFLEXION

### (Explications p. A-42)

1. Le pontage coronaire consiste à mettre en place un segment de veine prélevé sur un membre inférieur en dérivation sur une artère coronaire obstruée pour rétablir l'irrigation du muscle cardiaque. Pourquoi le sujet doit-il porter un bas de contention élastique du côté où la veine a été prélevée pendant un certain temps après l'intervention ?

(Le fait que l'on puisse utiliser un segment de veine pour faire un pontage coronaire confirme que les veines, une fois que leur section est devenue circulaire, sont très peu distensibles. Sans cela, le diamètre du segment veineux soumis à la pression artérielle augmenterait considérablement, ce qui n'est, évidemment pas le cas, NdT.) (cf. p. 298)

2. La pression artérielle d'un sujet est 125/77 mm Hg.
- quelle est la pression systolique ?
  - quelle est la pression diastolique ?
  - quelle est la pression différentielle ?
  - quelle est approximativement la pression artérielle moyenne ?
  - y a-t-il un bruit audible en regard de l'artère humérale si la pression dans le brassard du sphygmomanomètre est 130 mm Hg ?
  - même question si la pression est 118 mm Hg.
  - même question si la pression est 75 mm Hg.

3. Un collègue qui a travaillé debout pendant plusieurs heures s'effondre brusquement. Pourquoi ? Que devez-vous faire si quelqu'un essaye de le redresser ?

4. Une substance chimique appliquée sur un fragment d'artère isolé la fait se contracter. Si l'on répète l'expérience avec un autre fragment de la même artère dont on a détruit l'endothélium, il n'y a plus de contraction. Comment pouvez-vous expliquer le résultat d'une telle expérience ?

5. Expliquer le mécanisme par lequel chacune des drogues anti-hypertensives suivantes tend à abaisser la pression artérielle.

- drogue bloquant les récepteurs adrénergiques  $\alpha$ -1 (ex. *phentolamine*) (revoyez les récepteurs adrénergiques p. 191)
- drogue qui bloque les récepteurs bêta- adrénergiques (ex. *propranolol*).
- drogue qui relâche directement le muscle lisse artériel (ex. *hydralazine*).
- diurétique qui augmente l'élimination de sodium et le débit urinaire (ex. *furosémide*).
- drogue qui bloque la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques (ex. *guanéthidine*).
- drogues qui réduisent l'activité du système sympathique par leurs effets sur le SNC (ex. *clonidine*).
- drogues qui bloquent des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  (ex. *verapamil*).
- drogues qui s'opposent à la production d'angiotensine II (ex. *captopril*).

## APPLICATION CLINIQUE

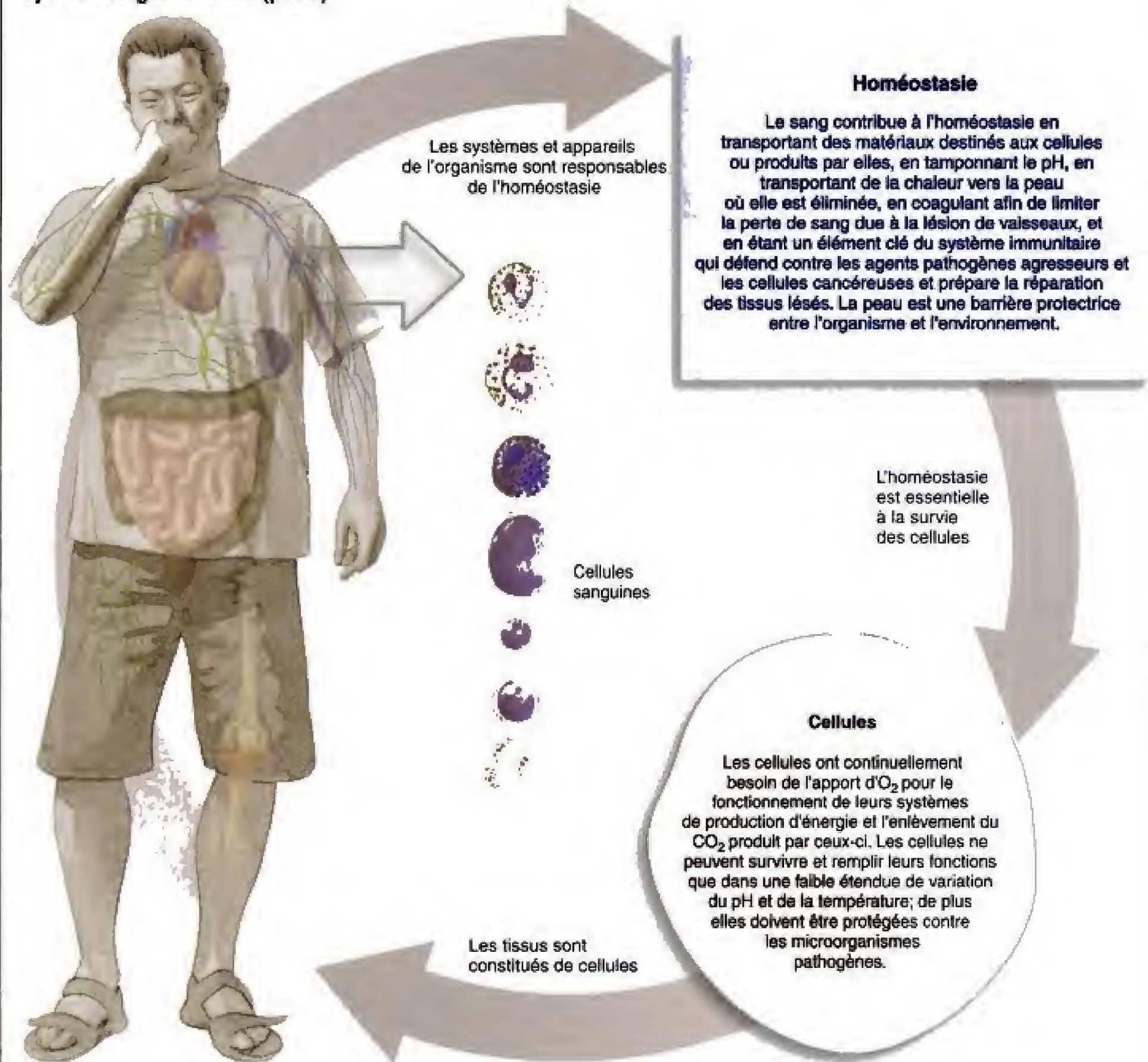
### (Explication p. A-43)

M. X... est atteint d'hypertension artérielle dont on a trouvé la cause. Il s'agit d'un *phéochromocytome*, une tumeur bénigne sécrétant de l'adrénaline et de la noradrénaline en excès. Quels sont, selon vous,

les mécanismes intermédiaires par lesquels cette sécrétion excessive entraîne l'hypertension artérielle ?



**Sang; système immunitaire;  
système tégumentaire (peau)**



C'est dans le sang que sont transportés des matériaux sur de grandes distances entre l'environnement et les cellules et entre les cellules. Ces transports sont essentiels pour l'homéostasie. Le sang est composé d'un liquide complexe, le **plasma**, dans lequel sont suspendues des cellules. Certaines cellules sanguines, les **érythrocytes** transportent l'O<sub>2</sub> et aussi le CO<sub>2</sub>. Les **plaquettes** contribuent à l'hémostase, l'arrêt du saignement, et à la coagulation du sang.

Les **leucocytes** appartiennent au système de défense polyvalent interne de l'organisme dont fait partie le **système immunitaire**, et sont transportés dans le sang vers les régions de l'organisme lésées ou envahies par des microorganismes pathogènes responsables de maladies. Les **téguments** forment une barrière qui s'oppose à la fuite des liquides de l'organisme et à la pénétration de matériaux étrangers.



# Le sang et les défenses de l'organisme

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

#### PLASMA

- Composition et fonctions du plasma
- Protéines plasmatiques

#### ÉRYTHROCYTES

- Structure et fonction des érythrocytes
- Érythropoïèse

#### PLAQUETTES ET HÉMOSTASE

- Structure et fonction des plaquettes
- Hémostase

#### LEUCOCYTES

- Cibles bactériennes et virales du système immunitaire
- Types et fonctions des leucocytes

#### IMMUNITÉ NATURELLE

- Inflammation
- Interféron
- Cellules tueuses naturelles
- Système du complément

#### IMMUNITÉ ACQUISE : PRINCIPES GÉNÉRAUX

#### LYMPHOCYTES B ET IMMUNITÉ HUMORALE

- Rôle des anticorps
- Théorie de la sélection clonale

#### LYMPHOCYTES T : IMMUNITÉ CELLULAIRE

- Lymphocytes T cytotoxiques et auxiliaires
- Tolérance
- Complexe majeur d'histocompatibilité
- Surveillance immunitaire contre le cancer

#### MALADIES IMMUNITAIRES

#### DÉFENSES EXTERNES

- Structure et fonctions de la peau
- Défenses des organes creux

## INTRODUCTION

Le sang pèse environ 8 % du poids du corps et son volume est en moyenne de 5 l chez les femmes et de 5,5 l chez les hommes. Il contient trois types de cellules : *érythrocytes* ou *globules rouges*, *leucocytes* ou *globules blancs* et *thrombocytes* ou *plaquettes* suspendus dans un liquide complexe, le *plasma* ( tableau 11-1). Les érythrocytes et les leucocytes sont des cellules complètes alors que les plaquettes sont des fragments de cellules. Collectivement ils sont appelés les *cellules sanguines*.

Grâce à l'écoulement permanent du sang dans la circulation, les cellules sont dispersées de façon assez homogène dans le plasma. Par contre, si l'on met dans un tube à centrifuger un échantillon de sang complet, les cellules se déposent au fond et le plasma reste sur le dessus, un phénomène qui est accéléré par la centrifugation qui tasse rapidement les cellules au fond du tube (● figure 11-1). Comme 99 % environ des cellules sont des érythrocytes, le volume des cellules ainsi tassées, l'*hématocrite*, correspond essentiellement au pourcentage du volume occupé par ceux-ci. C'est l'*hématocrite* qui vaut en moyenne 42 % chez la femme et un peu plus, 45 % chez l'homme du volume total, le volume plasmatique étant donc, respectivement égal à 58 et 55 % du volume total. Les cellules blanches et les plaquettes, qui sont plus légères que les érythrocytes, forment un mince disque de couleur crème au-dessus des érythrocytes et seulement 1 % environ du volume total.

Étudions pour commencer les propriétés du plasma avant de passer à l'étude des cellules sanguines ses éléments figurés du sang.

## PLASMA

Le plasma est un liquide fait de 90 % d'eau.



▲ **TABLEAU 11-1**

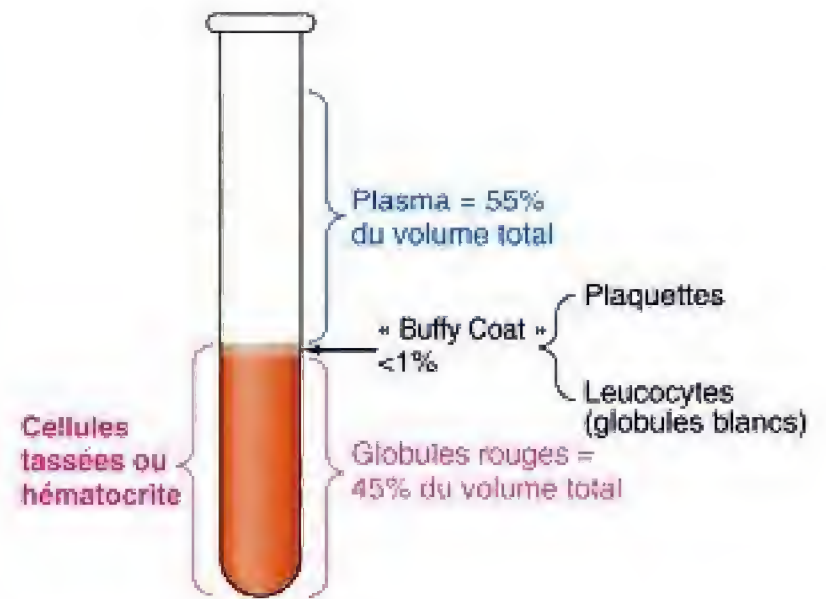
**Constituants du sang et leurs fonctions**

| CONSTITUANT                               | FONCTIONS                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Plasma</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Eau</i>                                | Milieu de transport ; transport de chaleur                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Électrolytes</i>                       | Excitabilité des membranes ; osmose et répartition l'eau entre les liquides extracellulaires et intracellulaires ; tamponnement du pH.                                                                                                                  |
| <i>Nutriments, déchets, gaz, hormones</i> | Transportés par le sang ; le $\text{CO}_2$ a un rôle dans l'équilibre acido-basique                                                                                                                                                                     |
| <i>Protéines plasmatiques</i>             | Pouvoir osmotique important pour la répartition du liquide extracellulaire entre les compartiments vasculaire et interstitiel ; tamponnement du pH ; transporteurs de nombreuses substances dans le plasma ; certains précurseurs inactifs ; anticorps. |
| <b>Cellules</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Érythrocytes</i>                       | Transport d' $\text{O}_2$ et de $\text{CO}_2$ ( $\text{O}_2$ surtout)                                                                                                                                                                                   |
| <i>Leucocytes</i>                         |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Neutrophiles</i>                       | Phagocytes qui englobent des bactéries et des débris                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Éosinophiles</i>                       | Attaque des vers parasites ; importants dans les réactions allergiques                                                                                                                                                                                  |
| <i>Basophiles</i>                         | Libération d'histamine, qui est importante dans les réactions allergiques, et d'héparine qui contribue à épurer le sang des graisses                                                                                                                    |
| <i>Monocytes</i>                          | En transit avant de devenir des macrophages tissulaires                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Lymphocytes</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Lymphocytes B</i>                      | Production d'anticorps                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Lymphocytes T</i>                      | Immunité cellulaire                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Plaquettes</i>                         | Hémostase                                                                                                                                                                                                                                               |

## ■ L'eau du plasma est le moyen de transport de nombreuses substances organiques et inorganiques

L'eau plasmatique est le moyen de transport des matériaux transportés dans le sang. L'eau ayant une forte capacité thermique, le plasma absorbe et transporte aussi la chaleur produite par l'activité métabolique des tissus sans qu'il y ait de variations importantes de sa température. L'excès de chaleur, qui n'est pas utile au maintien de la température du corps, est éliminé vers l'environnement au passage du sang dans la circulation cutanée.

De nombreuses substances organiques et inorganiques dissoutes dans le plasma représentent environ 1 % de son poids total. Les électrolytes les plus abondants sont les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ ,



● **FIGURE 11-1**

**Hématocrite** Les valeurs indiquées sont celles des hommes. Chez les femmes l'hématocrite est en moyenne de 42 % et le plasma occupe 58 % du volume sanguin.

les deux constituants du sel ordinaire. Il y a moins de  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . Ces ions du liquide extracellulaire ont des rôles essentiels pour l'excitabilité des membranes cellulaires, les mouvements d'eau par osmose entre le LEC et les cellules et le tamponnement du pH qui sont discutés ailleurs.

Les protéines plasmatiques sont les composants les plus importants en matière de poids et correspondent à 6 à 8 % du poids du plasma. Elles sont étudiées en détail plus loin. Le plasma contient aussi des nutriments (glucose, acides aminés, lipides...), des vitamines, des hormones, des produits de déchets (déchets azotés comme l'urée, bilirubine, ...), les gaz respiratoires  $\text{O}_2$  et  $\text{CO}_2$ . La plupart de ces substances sont simplement transportées dans le plasma comme, par exemple, les hormones sécrétées par les glandes endocrines dans le sang et transportées jusqu'aux lieux où elles agissent.

## ■ Les protéines plasmatiques remplissent de nombreuses fonctions

La plupart des protéines plasmatiques ne font pas le trajet pour rien. Elles restent normalement dans le plasma et remplissent de nombreuses fonctions utiles dont la liste ci-dessous donne une idée et qui sont exposées plus loin de façon plus élaborée.

1. À la différence des autres constituants qui sont dissous dans le plasma, les protéines sont sous forme d'une dispersion colloïdale dans le plasma. Comme elles sont les plus volumineux constituants du plasma, elles ne passent pas à travers les pores de la paroi des capillaires ordinaires vers le liquide interstitiel. Sous forme de dispersion colloïdale dans le plasma et pratiquement absentes du liquide interstitiel, les protéines plasmatiques sont la cause de la différence de pression colloïde osmotique entre ces deux milieux qui est le facteur essentiel empêchant la fuite



du plasma hors des capillaires et contribuent ainsi à la conservation du volume plasmatique (cf. p. 294).

2. Elles sont partiellement responsables du pouvoir tampon du plasma qui s'oppose aux changements de pH (cf. p. 457).
3. Certaines d'entre elles se lient à des substances insolubles dans le plasma (par exemple hormone thyroïde, cholestérol et fer).
4. La plupart des facteurs intervenant dans la coagulation du sang sont des protéines plasmatiques.
5. De nombreuses protéines plasmatiques sont sous forme de précurseurs inactifs dans le plasma et sont activées en cas de besoin par des stimuli spécifiques. Par exemple l'angiotensinogène est activé en angiotensine, une hormone essentielle pour l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme (cf. p. 417).
6. Un groupe particulier de protéines plasmatiques, les *gamma globulines* qui sont des *immunoglobulines*, est crucial pour la défense de l'organisme.

Les protéines plasmatiques sont synthétisées par le foie à l'exception des immunoglobulines qui sont produites par des lymphocytes.

## ÉRYTHROCYTES

Chaque millilitre de sang contient environ 5 milliards d'érythrocytes (globules rouges), ce qui est exprimé en pratique clinique comme 5 millions par millimètre cube ( $\text{mm}^3$ ).

### ■ La structure des érythrocytes est bien adaptée à leur rôle principal, le transport d' $\text{O}_2$

La forme et le contenu des érythrocytes sont idéalement adaptés à leur rôle primordial, le transport d' $\text{O}_2$ , de  $\text{CO}_2$  et d'ions hydrogène dans le sang.

#### FORME DES ÉRYTHROCYTES

Les érythrocytes ont la forme de disques aplatis dont les deux faces forment une dépression centrale ; ce sont donc des disques biconcaves (● figure 11-2). Cette forme particulière est avantageuse pour la fonction de transporteur d' $\text{O}_2$  des érythrocytes 1) d'une part la surface de membrane disponible pour la diffusion d' $\text{O}_2$  due à cette forme biconcave est supérieure à celle d'une sphère de même volume et 2) d'autre part la faible épaisseur de la cellule permet la diffusion rapide de l' $\text{O}_2$  entre l'extérieur et l'intérieur de celle-ci.

En terme de transport d' $\text{O}_2$  le constituant fondamental des érythrocytes est l'hémoglobine qu'il convient d'étudier en détail.

#### CONTENU EN L'HÉMOGLOBINE

Seuls les globules rouges contiennent de l'hémoglobine. La molécule d'hémoglobine comporte deux parties ; 1) la *globine*, une protéine faite de quatre chaînes de polypeptides contournées, et 2) quatre groupes *hème* non protéiques (● figure 11-3) dont chacun contient un atome de fer et est lié à l'un des polypeptides (● figure 11-3). Chacun des quatre atomes de fer peut s'associer de façon réversible à une molécule d' $\text{O}_2$  (sans que ceci change le degré d'oxydation du fer normalement à l'état  $\text{Fe}^{2+}$ ) ; ainsi chaque molécule d'hémoglobine peut se charger de quatre molécules d' $\text{O}_2$ . L' $\text{O}_2$  est peu soluble dans le plasma et 98,5 %



David M. Phillips/Visuals Unlimited

#### ● FIGURE 11-2

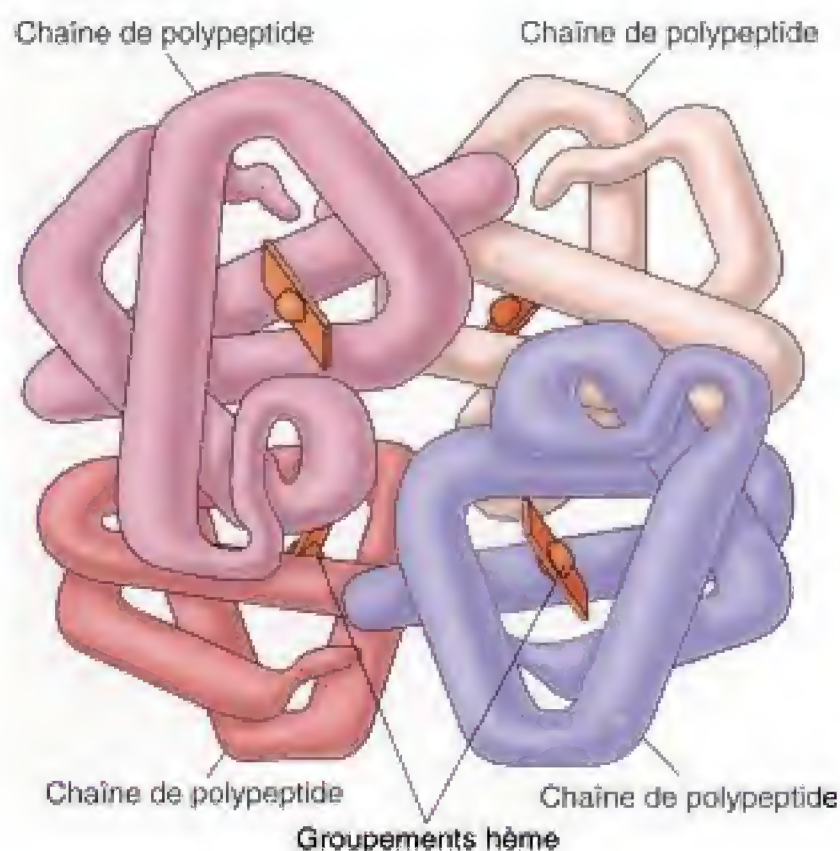
**Érythrocytes** Aspect des érythrocytes en microscopie électronique à balayage. Remarquer la forme biconcave.

de l' $\text{O}_2$  transporté dans le sang est lié à l'hémoglobine (cf. p. 387).

L'hémoglobine est un pigment (c'est-à-dire qu'elle est colorée naturellement). À cause du fer qu'elle contient, elle est de couleur rouge quand elle est associée à l' $\text{O}_2$  et bleuâtre quand elle est désoxygénée. Le sang artériel bien oxygéné est donc rouge alors que le sang veineux qui a perdu une partie de l' $\text{O}_2$  dans les tissus est bleuâtre.

#### ● FIGURE 11-3

**Molécules d'hémoglobine** La molécule d'hémoglobine est faite de 4 chaînes contournées de polypeptides (la globine) et de 4 groupements hème contenant du fer.





En plus du transport d'O<sub>2</sub>, l'hémoglobine peut aussi se combiner aux substances ci-dessous :

1. *Dioxyde de carbone*. L'hémoglobine facilite le transport du CO<sub>2</sub> par le sang des tissus vers les poumons.
2. *Ions hydrogène (H<sup>+</sup>)* qui sont la composante acide de l'acide carbonique ionisé généré dans les tissus par hydratation du CO<sub>2</sub>. L'hémoglobine tamponne cet acide de sorte qu'il affecte peu le pH du sang.
3. *Monoxyde de carbone (CO)*. Ce gaz n'est pas normalement présent dans le sang. Quand il est inhalé il occupe de façon préférentielle les sites accepteurs de l'O<sub>2</sub> de l'hémoglobine qui devient impropre au transport d'O<sub>2</sub>. Il est responsable de l'intoxication au monoxyde de carbone. (Il y a du monoxyde de carbone dans la fumée de tabac de sorte que jusqu'à 10 % de l'hémoglobine peut être associée à du CO chez les gros fumeurs, NdT).
4. *Monoxyde d'azote (NO)*. Dans les poumons le monoxyde d'azote vasodilatateur se lie à l'hémoglobine. Il est libéré dans les tissus où il relâche et dilate les artérioles locales (cf. p.286) ce qui facilite l'arrivée du sang riche en O<sub>2</sub> et contribue à la régulation de la pression artérielle.

En résumé l'hémoglobine a un rôle fondamental pour le transport d'O<sub>2</sub> par le sang et contribue fortement à celui du CO<sub>2</sub> et au pouvoir tampon du sang. De plus en transportant un vasodilatateur, elle facilite la livraison de l'O<sub>2</sub> qu'elle transporte.

#### NI NOYAU NI ORGANITES

Un simple érythrocyte est bourré de plus de 250 millions de molécules d'hémoglobine et ne contient pratiquement rien d'autre (ainsi chaque globule rouge peut transporter plus d'un milliard de molécules d'O<sub>2</sub>). Les globules rouges ne contiennent ni noyau, ni organites, ni ribosomes qui ont été éliminés au cours de la maturation des érythrocytes. Ceux-ci sont donc, en quelque sorte, des sacs membranaires pleins d'hémoglobine.

Transporteurs d'O<sub>2</sub>, les érythrocytes sont incapables à l'utiliser pour couvrir leurs besoins d'énergie. En effet, ils ne contiennent pas de mitochondries qui sont le siège des enzymes de la phosphorylation oxydative ; ils dépendent donc entièrement de la glycolyse anaérobie (cf. p. 27).

#### ■ La moelle osseuse remplace continuellement les érythrocytes usés

Le nombre total de globules rouges circulant est d'environ 25 à 30 trillions (25 à 30 x 10<sup>12</sup>). Mais la survie de ces cellules responsables du transport vital des gaz respiratoires est courte et il est nécessaire que 2 à 3 millions d'entre elles soient remplacées chaque seconde.

#### COURTE DURÉE DE VIE DES ÉRYTHROCYTES

Leur courte durée de vie, qui est le prix à payer pour la richesse en hémoglobine, est le manque de la machinerie intracellulaire habituelle. Sans ARN ni ADN, les érythrocytes ne peuvent pas synthétiser les protéines nécessaires à la reproduction et à la croissance cellulaire et au renouvellement des enzymes. Disposant seulement de ce qui avait été synthétisé avant l'élimination du noyau, des organites et des ribosomes, les érythrocytes ont une durée de vie de 120 jours en moyenne, à la différence des cellules nerveuses et musculaires qui durent toute la vie. Pendant sa

courte existence, un érythrocyte parcourt près de 1 200 km dans la circulation.

Avec le vieillissement, la membrane devient fragile et risque de se rompre quand l'érythrocyte se faufile dans les plus petits vaisseaux. La plupart des globules rouges vieillissants terminent leur existence dans la rate dont le réseau de fins capillaires tortueux est un passage à risque pour des cellules fragiles. La rate est dans la partie supérieure et gauche de l'abdomen. Non seulement la rate retire de la circulation les vieux érythrocytes, mais en plus sa pulpe a une certaine capacité de stockage d'érythrocytes sains, elle est un réservoir de plaquettes et contient de nombreux lymphocytes, une des classes de globules blancs.

#### ÉRYTHROPOÏÈSE

Les érythrocytes étant incapables de se reproduire, leur nombre est maintenu par le remplacement des vieux érythrocytes détruits par des cellules jeunes produites dans l'usine de fabrication de globules rouges, la moelle osseuse, le tissu spongieux riche en cellules qui remplit les cavités osseuses. La moelle osseuse produit des globules rouges par un processus appelé érythropoïèse au rythme étonnant de 2 à 3 millions par seconde pour compenser la disparition d'autant de vieilles cellules.

Dans l'enfance, la plupart des os contiennent de la moelle osseuse rouge capable de produire des cellules sanguines. Chez l'adulte, une moelle osseuse jaunâtre grasseuse, incapable de produire des cellules remplace progressivement la moelle rouge qui persiste seulement dans le sternum, les vertèbres, les côtes et les os longs des membres.

La moelle osseuse ne produit pas seulement les érythrocytes mais aussi des leucocytes et des plaquettes. Des cellules souches pluripotentes sont situées dans la moelle où elles se divisent continuellement pour donner naissance aux différentes lignées de cellules sanguines (cf. p. 4 et p. 327). Ces cellules souches ont été isolées au prix de nombreuses difficultés car il y en a moins de 0,1 % parmi les cellules de la moelle. Encore que beaucoup de recherches soient nécessaires, cette découverte récente est prometteuse pour de nombreuses maladies sanguines et immunologiques ainsi que dans le cancer et des maladies génétiques.

Les cellules sanguines à différents stades de maturation et les cellules souches sont mélangées dans la moelle. Les cellules matures sont libérées dans le dense réseau de capillaires de la moelle. Cette fonction hématopoïétique (de production de sang) de la moelle est sous la dépendance de facteurs de croissance et de différenciation responsables du type et du nombre de cellules produites et libérées dans la circulation. Le mécanisme de production des globules rouges, que nous allons étudier maintenant, est l'un des mieux connus.

#### ■ L'érythropoïétine rénale contrôle l'érythropoïèse

Comme la fonction essentielle des érythrocytes est le transport d'O<sub>2</sub> on peut, a priori, penser que le principal stimulus d'une production accrue de globules rouges est l'insuffisance d'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus. Tel est bien le cas mais le manque d'O<sub>2</sub> n'agit pas directement sur la moelle. C'est l'insuffisance d'apport d'O<sub>2</sub> aux reins qui y stimule la production d'érythropoïétine, une hormone qui stimule l'érythropoïèse dans la moelle osseuse (● figure 11-4). La stimulation de l'érythropoïèse cause l'augmentation du nombre de globules rouges ce qui accroît la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang et rétablit son apport aux



tissus. Une fois que les reins sont correctement approvisionnés en  $O_2$  la sécrétion d'érythropoïétine est freinée jusqu'à ce qu'elle soit à nouveau nécessaire. C'est ainsi que la production d'érythrocytes équilibre leur destruction de sorte que la capacité de transport d' $O_2$  par le sang reste pratiquement constante.

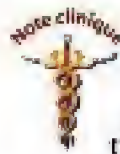
Si l'on donne 500 ml de son sang, le nombre de globules rouges revient à la normale en moins d'une semaine. En cas de perte de sang importante, comme dans le cas d'une hémorragie, ou de destruction excessive d'érythrocytes circulants, l'érythropoïèse peut être six fois plus active que normalement, ou même encore plus.

### ÉRYTHROPOÉITINE SYNTHÉTIQUE



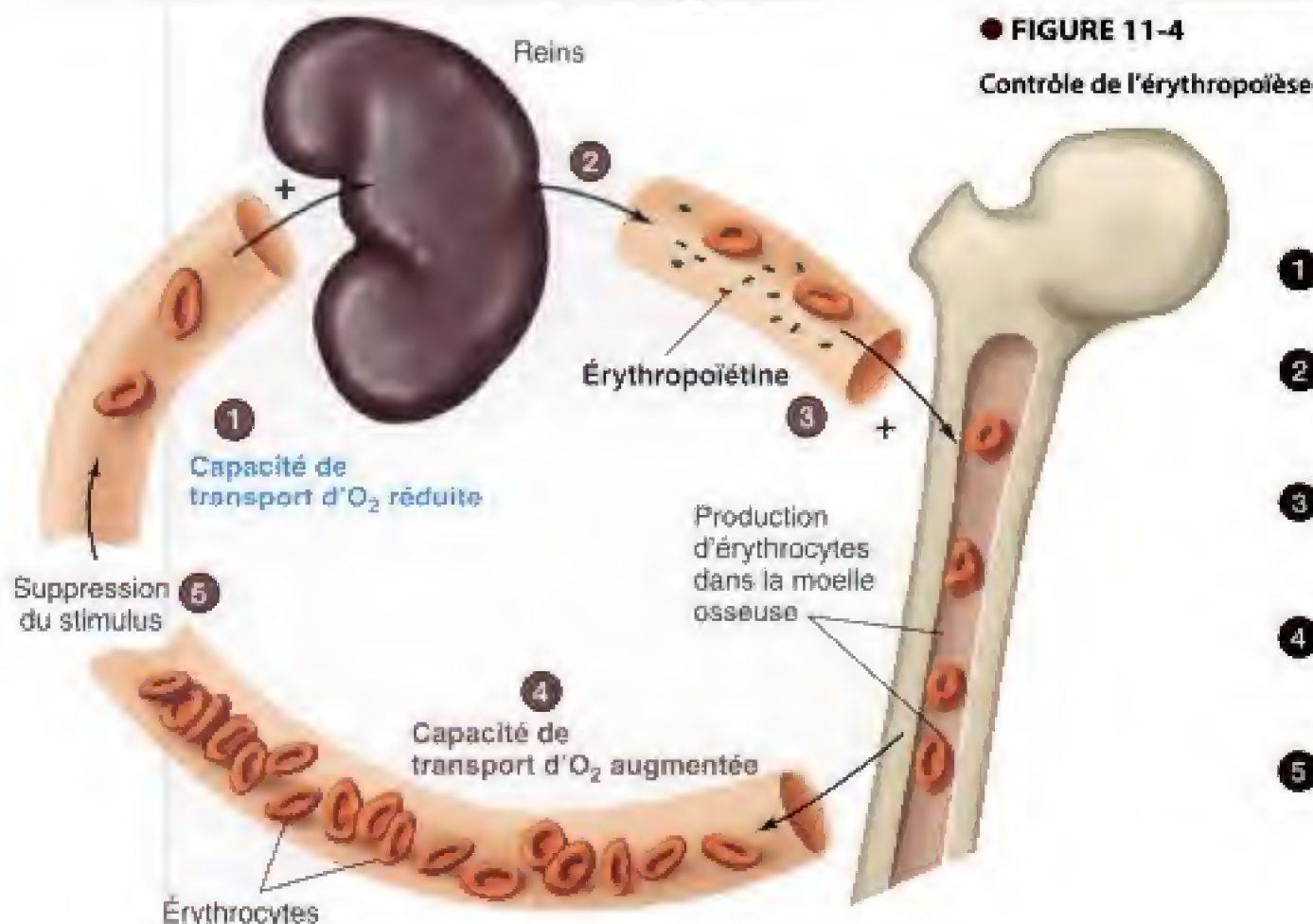
Le gène codant l'érythropoïétine a été localisé et cloné de sorte que cette hormone peut être produite en abondance par génie génétique et que l'érythropoïétine de synthèse est devenue une importante source de profit des entreprises de biotechnologie. Ceci en permet l'utilisation licite en médecine par exemple pour stimuler l'érythropoïèse défaillante par suite de chimiothérapie pour le traitement d'un cancer (la chimiothérapie s'oppose aux divisions et à la multiplication rapides caractéristiques du cancer et des cellules hématopoïétiques) et chez les sujets aux reins détruits maintenus en vie par dialyse périodique. La disponibilité de cette hormone a réduit les indications de la transfusion sanguine ; la transfusion à des opérés de leur propre sang recueilli avant l'intervention couplée à l'administration d'érythropoïétine a réduit de moitié l'utilisation de sang de donneurs dans certains hôpitaux. (Concernant l'usage abusif de l'érythropoïétine par des athlètes, voir l'encadré ■ En plus de l'essentiel, p. 320).

### L'anémie peut être due à diverses affections



Malgré ce dispositif de contrôle, la capacité de transport d' $O_2$  ne peut pas être maintenue dans toutes circonstances à une valeur compatible avec les besoins des tissus. On parle d'anémie quand la capacité de transport de l' $O_2$  par le sang est réduite. L'anémie peut être due à l'insuffisance de l'érythropoïèse, à la perte excessive d'érythrocytes, ou à l'insuffisance du contenu en hémoglobine des érythrocytes. On peut regrouper les causes d'anémie en six catégories :

1. L'anémie d'origine nutritionnelle est due à la carence en facteur(s) nécessaire(s) à l'érythropoïèse. Celle-ci dépend de l'apport de matériaux essentiels qui ne sont pas produits dans l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. C'est le cas de l'anémie par manque de fer dans laquelle il n'y a pas assez de fer pour la production de l'hémoglobine.
2. L'anémie pernicieuse est due à l'absorption insuffisante de vitamine B12 par l'intestin. La vitamine B12 est indispensable à la prolifération et à la maturation de la lignée érythrocytaire dans la moelle et il y en a dans de nombreux aliments. Le problème est le manque d'un *facteur intrinsèque* sécrété par l'épithélium de l'estomac (cf. p. 482). La vitamine B12 peut être absorbée par un mécanisme de transport spécifique uniquement quand elle est combinée au facteur intrinsèque. En cas de déficience de celui-ci la vitamine B12 ingérée n'est pas absorbée en quantité suffisante ce qui entraîne des anomalies de prolifération et de maturation érythrocytaire. Cette anémie est traitée par l'administration de vitamine B12.
3. L'anémie aplastique est due à l'insuffisance de l'érythropoïèse alors même que tous les ingrédients nécessaires à celle-ci sont présents. Ceci peut être dû à la destruction de la moelle osseuse par des agents toxiques (comme le benzène), par une forte exposition à des radiations ionisantes, ou par la chimiothérapie pour cancer, et par l'invasion de la moelle par des cel-



● FIGURE 11-4  
Contrôle de l'érythropoïèse

- 1 les reins détectent la réduction de la capacité de transport d' $O_2$  dans le sang
- 2 En cas de diminution de l'apport d' $O_2$  aux reins, ceux-ci sécrètent l'hormone érythropoïétine dans le sang.
- 3 L'érythropoïétine stimule l'érythropoïèse (production d'érythrocytes) dans la moelle.
- 4 Les érythrocytes supplémentaires produits augmentent la capacité de transport d' $O_2$  par le sang.
- 5 L'augmentation de la capacité de transport par le sang s'oppose.



Les muscles au travail ont besoin de l'apport continu d' $O_2$  pour la production d'énergie permettant l'exercice de longue durée (cf. p. 219). Le dopage par le sang a pour but d'augmenter passagèrement la capacité de transport d' $O_2$  par le sang dans le but d'améliorer les performances. Cette technique comporte la saignée de l'athlète suivie de la retransfusion immédiate du plasma et de la conservation par congélation des globules rouges en vue de leur réinjection de un à sept jours avant une compétition. Entre les prélèvements, l'érythropoïétine, dont la production est stimulée, fait remonter le chiffre des globules rouges à sa valeur normale.

La réinjection des globules rouges conservés cause l'augmentation au-dessus de leur valeur normale du chiffre de ceux-ci et de la concentration de l'hémoglobine. En théorie, le dopage au sang devrait être bénéfique dans les sports d'endurance du fait de l'augmentation de la capacité de transport de l' $O_2$  par le sang. Cependant, en cas de réinjection excessive de globules rouges, l'augmentation de la viscosité du sang pourrait augmenter la résistance à l'écoulement de celui-ci.

L'augmentation de la capacité aérobie maximale au cours d'épreuves d'exercices standardisées effectuées en laboratoire peut être de 5 à 13 % chez des athlètes ayant utilisé le dopage par le sang par

comparaison avec le même exercice effectué sans dopage ; cette augmentation étant accompagnée par l'amélioration de la performance et une moindre augmentation de l'acide lactique dans le sang (l'acide lactique est produit par les muscles qui ont recours à la glycolyse qui est un moyen moins efficace pour produire de l'énergie (cf. p. 220).

Le dopage par le sang, qui est probablement efficace, est prohibé en compétition, notamment aux jeux olympiques, pour des raisons éthiques et médicales. Avec toute utilisation d'un quelconque produit dopant interdit, un grave souci est celui de compétitions déloyales. De plus, certains cas suspects de mort d'athlètes ont été attribués au dopage. Malheureusement, le respect des interdits est difficile à imposer en matière de dopage. Actuellement, seuls les dosages urinaires sont autorisés, et non les dosages sanguins pour la recherche de produits interdits utilisés par les athlètes. Or le dopage par le sang ne peut pas être décelé par l'analyse des urines de sorte que seuls un témoignage ou un aveu peuvent le mettre en évidence.

La production récente d'érythropoïétine de synthèse a exacerbé le problème posé par le dopage par le sang. L'injection d'érythropoïétine stimule la production de globules rouges et augmente du même coup pendant un certain temps la capacité

de transport de l' $O_2$  par le sang. De fait des recherches rigoureuses ont montré que l'érythropoïétine de synthèse peut augmenter de 7 à 10 % les performances dans les sports d'endurance. L'utilisation de l'érythropoïétine est plus facile que l'autotransfusion de globules rouges et réduit le nombre de témoins ce qui réduit les chances de découverte. L'emploi de l'érythropoïétine est interdit mais l'érythropoïétine n'est pas décelable avec les techniques dont disposent les officiels. (En pratique plusieurs coureurs cyclistes ont été interdits de compétition à cause de leur hémocrite supérieur à 50 % et une affaire, qui a fait récemment la une du quotidien sportif *L'Équipe*, a révélé au grand public que l'on peut actuellement déceler dans l'urine des traces d'érythropoïétine, NDT.)

L'érythropoïétine est largement utilisée chez les cyclistes, les skieurs de fond, les coureurs et nageurs de fond. Cette pratique est regrettable, non seulement pour des considérations légales et éthiques, mais aussi à cause du danger représenté par l'augmentation de la viscosité du sang. On pense que l'érythropoïétine de synthèse est responsable de la mort d'une vingtaine de coureurs cyclistes européens depuis 1987. Malheureusement, trop d'athlètes sont prêts à courir le risque.

lules cancéreuses. L'anémie est plus ou moins grave selon le degré et la cause de la destruction du tissu érythropoïétique.

4. L'anémie d'origine rénale est due à la production insuffisante d'érythropoïétine liée à des lésions rénales ce qui cause l'insuffisance de l'érythropoïèse.

5. L'anémie hémorragique est due à la perte de quantités importantes de sang soit de façon aiguë, par exemple en cas de saignement dû à une blessure ou d'hémorragie digestive massive, soit de façon chronique, par exemple en cas de saignement menstruel abondant ou de saignement digestif occulte de longue durée.

6. L'anémie hémolytique est due à la destruction excessive d'érythrocytes circulants ou hémolyse. L'hémolyse peut détruire des érythrocytes normaux mais fragilisés par des facteurs extrinsèques comme le parasite du paludisme ou des érythrocytes fragilisés par un défaut intrinsèque comme dans la drépanocytose. La drépanocytose est l'une des formes les mieux connues des anomalies génétiques qui fragilisent les érythrocytes ; elle atteint les sujets de race noire (1 Afro-Américain sur 650). Dans cette affection l'hémoglobine est anormale et forme des chaînes rigides qui font perdre aux érythrocytes leur souplesse et leur fait prendre la forme anormale de croissants ou de faucilles (d'où le nom d'anémie falciforme) (figure 11-5). Les globules rouges déformés forment des amas capables d'interrompre le passage du sang dans les petits vaisseaux ce qui est cause de lésions tissulaires. En outre, les érythrocytes anormaux sont fragiles et portés à se rompre quand ils passent dans la rate même quand ils sont jeunes. Malgré l'érythropoïèse active entretenue par la perte



Stanley Haejcheu/Vuuls Unlimiteé

● FIGURE 11-5

Globule rouge de la drépanocytose

permanente excessive de globules rouges, la production peut être insuffisante pour compenser les pertes et l'anémie en résulte.

### ■ La polycythémie est l'excès de globules rouges circulants

La polycythémie caractérisée par l'excès de globules rouges circulants est l'opposé de l'anémie. Il y a deux grandes variétés de polycythémie selon le mécanisme responsable de l'érythropoïèse excessive : la polycythémie vraie et la polycythémie secondaire.





La polycythémie vraie (ou primaire) est due à une affection de la moelle au cours de laquelle l'érythropoïèse a lieu de façon incontrôlée et échappe au contrôle normal par l'érythropoïétine. Le chiffre des globules rouges peut aller jusqu'à 10 millions par  $\text{mm}^3$  (au lieu de 5) et l'hématocrite peut atteindre 70 à 80 % (au lieu de 40 à 42 %). Il y a en même temps prolifération des autres lignées cellulaires d'origine médullaire (granulocytes et plaquettes). L'organisme ne tire pas bénéfice de l'augmentation de la capacité de transport de l' $\text{O}_2$  car l'apport d' $\text{O}_2$  est suffisant quand le nombre de globules est normal. La polycythémie a toutefois des effets délétères. La viscosité du sang est de 5 à 7 fois supérieure à sa valeur normale du fait du nombre excessif de globules rouges ce qui gêne l'écoulement du sang et peut compromettre l'apport d' $\text{O}_2$  aux tissus (cf. p. 277) et augmente aussi la résistance vasculaire systémique ce qui tend à causer la montée de la pression artérielle si les mécanismes de régulation sont dépassés, et par suite accroît le travail du cœur (cf. ● figure 10-12, p. 290).

Dans la polycythémie secondaire, le rétrocontrôle de l'érythropoïèse par l'érythropoïétine fonctionne normalement et la polycythémie reflète l'adaptation à la réduction chronique de la capacité de transport de l' $\text{O}_2$  par le sang et à la diminution de l'apport d' $\text{O}_2$  aux tissus. C'est ce qui se passe chez des sujets vivant en altitude où l'air contient moins d' $\text{O}_2$  et chez des sujets atteints de maladie pulmonaire ou cardiaque responsable de l'oxygénation insuffisante du sang artériel. (Une polycythémie modérée est la règle chez les gros fumeurs dont une fraction importante de l'hémoglobine est rendue impropre au transport d' $\text{O}_2$  par suite de sa combinaison au monoxyde de carbone de la fumée de tabac (cf. NdT, p. 318). La polycythémie secondaire est isolée, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'excès de production des autres lignées de cellules sanguines d'origine médullaire. La rançon de la polycythémie est l'augmentation de la viscosité du sang.

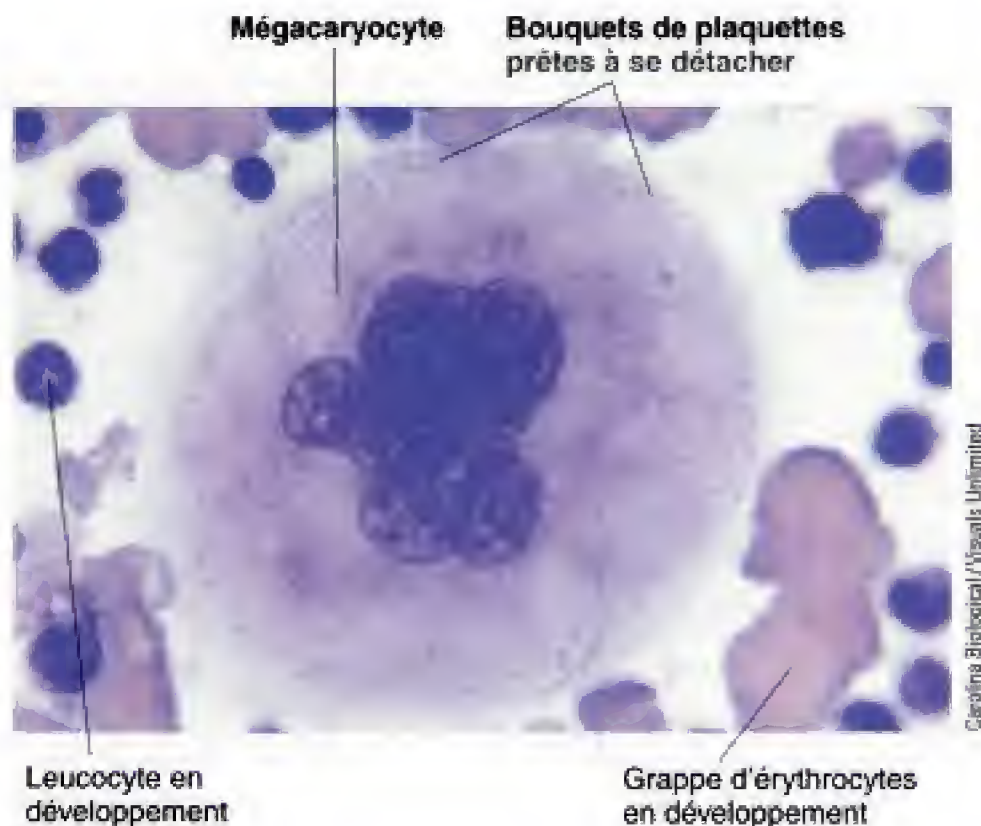
## PLAQUETTES ET HÉMOSTASE

Il y a normalement environ 150 000 à 350 000 plaquettes par  $\text{mm}^3$  de sang.

### ■ Les plaquettes sont des fragments cellulaires provenant des mégacaryocytes

Les plaquettes (thrombocytes) sanguines ne sont pas des cellules proprement dites mais des fragments cellulaires qui se sont détachés par bourgeonnement de très grandes cellules résidentes de la moelle osseuse appelées mégacaryocytes (● figure 11-6) qui proviennent des mêmes cellules souches indifférenciées que les érythrocytes et les lignées de leucocytes. Un seul mégacaryocyte produit environ 1 000 plaquettes. Les plaquettes sont schématiquement des vésicules contenant un peu de cytoplasme du mégacaryocyte et entourées par un morceau de sa membrane.

Les plaquettes sont fonctionnelles pendant une dizaine de jours au terme desquels elles sont retirées de la circulation par les macrophages tissulaires de la rate et du foie essentiellement pour être remplacées par de nouvelles plaquettes qui sortent de la moelle osseuse. L'hormone thrombopoïétine produite par le foie cause l'augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle et de la production de plaquettes par ceux-ci.



● FIGURE 11-6

Microphotographie d'un mégacaryocyte donnant naissance à des plaquettes

Les plaquettes, qui sont des fragments de cellule, n'ont pas de noyau. Toutefois, elles contiennent des organites et des systèmes d'enzymes cytosoliques capables de générer de l'énergie et de synthétiser des produits de sécrétion. De plus elles sont riches en actine et en myosine et sont donc contractiles. Ces propriétés sont importantes pour l'hémostase.

### ■ L'hémostase s'oppose à la perte de sang consécutive à la lésion de petits vaisseaux

L'hémostase (du grec *haima*, sang et *stasis*, arrêt) est l'arrêt du saignement d'un vaisseau lésé ; c'est donc le mécanisme naturel d'arrêt de l'hémorragie (attention à ne pas confondre avec *homéostasie*). Pour qu'il y ait saignement il faut qu'il y ait une brèche dans la paroi des vaisseaux par où le sang sort sous l'effet de la différence de pression entre leur intérieur et leur extérieur. Les mécanismes naturels de l'hémostase sont normalement adéquats pour obturer la brèche et arrêter le saignement des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules qui sont fréquemment lésés par les traumatismes de la vie quotidienne qui sont la cause la plus courante de saignements alors même que l'on ne s'est même pas rendu compte dans tous les cas que l'on s'est blessé. L'hémostase réduit à un minimum le saignement de ces petites lésions vasculaires.



Les plus rares saignements provenant de vaisseaux de moyen ou grand diamètre ne sont pas en règle générale arrêtés par les seuls mécanismes hémostatiques. Les saignements d'origine artérielle sont souvent plus graves que ceux d'origine veineuse parce que la pression artérielle est beaucoup plus haute que la pression veineuse. La méthode de premier secours pour contrôler le saignement d'une artère est la compression qui consiste à appliquer sur la blessure une pression supérieure à la pression artérielle en attendant que le vaisseau lésé puisse être réparé chirurgicalement. Une hémorragie d'origine veineuse peut souvent être stoppée en surélevant suffisamment la région du saignement pour réduire l'effet des forces de



gravité sur la pression dans la veine (cf. p. 300). Si ceci est insuffisant pour arrêter le saignement, il suffit d'une légère compression externe additionnelle. (Ces premiers secours sont inapplicables en cas de rupture ou de blessure de vaisseaux profonds thoraciques ou abdominaux impossibles à comprimer, NdT).

L'hémostase comporte trois étapes principales : 1) le **spasme vasculaire**, 2) la **formation du clou plaquettaire**, et 3) la **coagulation du sang** (formation d'un caillot). Les plaquettes ont un rôle primordial dans la formation du clou plaquettaire et contribuent de façon importante aux deux autres étapes.

### ■ Le spasme vasculaire réduit l'écoulement de sang dans le vaisseau lésé

Un vaisseau sectionné ou déchiré se contracte aussitôt. Le mécanisme sous-jacent n'est pas bien connu, mais on pense qu'il s'agit d'une réponse intrinsèque déclenchée par un médiateur paracrine libéré par l'endothélium du vaisseau lésé (cf. p. 93). Cette contraction, le **spasme vasculaire**, ralentit la fuite et la perte de sang par la brèche. En plus, le spasme vasculaire initial fait s'accoler les surfaces endothéliales qui deviennent adhésives ce qui contribue au scellement du vaisseau lésé. Ces événements de nature physique ne suffisent pas à arrêter totalement la perte de

sang mais contribuent à la réduire en attendant que les autres facteurs de l'hémostase viennent obturer la brèche.

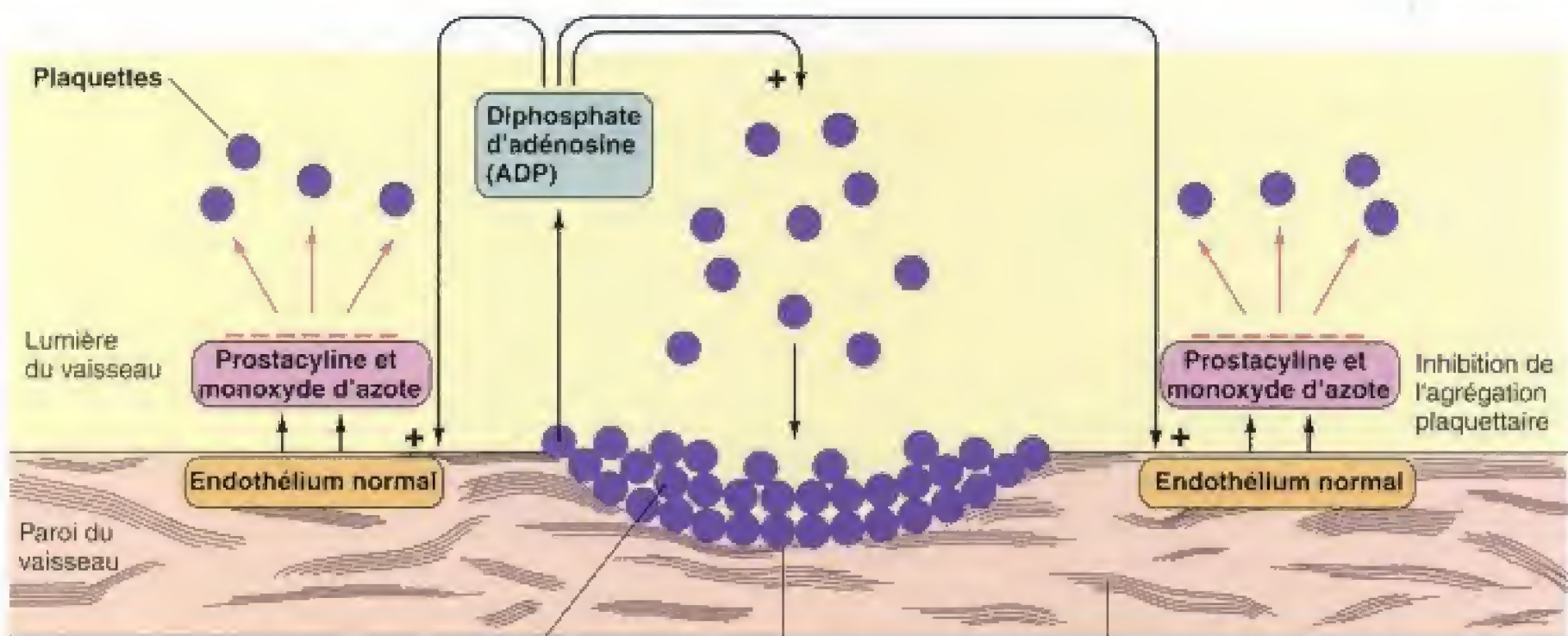
### ■ L'agrégation des plaquettes bouche la brèche vasculaire

Normalement, les plaquettes n'adhèrent pas à l'endothélium des vaisseaux. Quand il y a rupture de continuité de l'endothélium à la suite d'une lésion vasculaire, les plaquettes sont activées par le collagène dénudé qui est une protéine fibreuse du tissu conjonctif sous-jacent. Une fois activées, les plaquettes adhèrent rapidement au collagène formant le **clou plaquettaire** à l'endroit de la lésion. Une fois que leur agrégation a commencé, les plaquettes libèrent plusieurs substances chimiques importantes, notamment le **diphosphate d'adénosine (ADP)**. L'ADP rend adhésive la surface des plaquettes circulant à proximité de sorte qu'elles adhèrent à la première couche de plaquettes agrégées et produisent à leur tour ces mêmes substances chimiques ce qui cause encore plus de plaquettes à s'empiler et ainsi de suite. C'est ainsi que se constitue rapidement le clou plaquettaire par un mécanisme de rétroaction positive (● figure 11-7).

L'agrégation des plaquettes étant auto-entretenue, comment se fait-il qu'elle soit limitée au siège de la lésion vasculaire et ne s'étende pas à l'endothélium voisin ? Une raison cruciale est que l'ADP ainsi que d'autres substances libérées par les plaquettes

#### ● FIGURE 11-7

**Formation du clou plaquettaire.** L'agrégation des plaquettes forme un clou plaquettaire là où le vaisseau est lésé grâce à un système de rétroaction positive auquel participe le diphosphate d'adénosine (ADP) produit par les plaquettes qui adhèrent au collagène mis à nu par la lésion. L'agrégation des plaquettes à la paroi des régions voisines intactes est empêchée par la prostacyline et le monoxyde d'azote produits par les cellules endothéliales intactes.





activées stimulent la production de prostacycline et de monoxyde d'azote par l'endothélium sain voisin. Ces deux substances inhibent fortement l'agrégation plaquettaire ce qui confine le clou plaquettaire à la zone lésée et s'oppose à son extension aux zones saines (● figure 11-7).

Non seulement les plaquettes agrégées forment un barrage physique dans la brèche vasculaire, mais aussi elles ont trois autres rôles importants. (1) Le complexe actine-myosine qu'elles contiennent les fait se contracter ce qui densifie et solidifie l'agrégat lâche initial. (2) Il y a parmi les substances chimiques qu'elles libèrent plusieurs agents vasoconstricteurs qui font se contracter le vaisseau renforçant le spasme intrinsèque initial. (3) Elles libèrent des substances qui facilitent la coagulation du sang qui est l'étape suivante de l'hémostase. Le mécanisme du clou plaquettaire seul suffit souvent à obturer les nombreuses lésions quotidiennes de capillaires et d'autres petits vaisseaux mais les lésions de plus gros vaisseaux nécessitent la formation du caillot pour que l'hémorragie cesse.

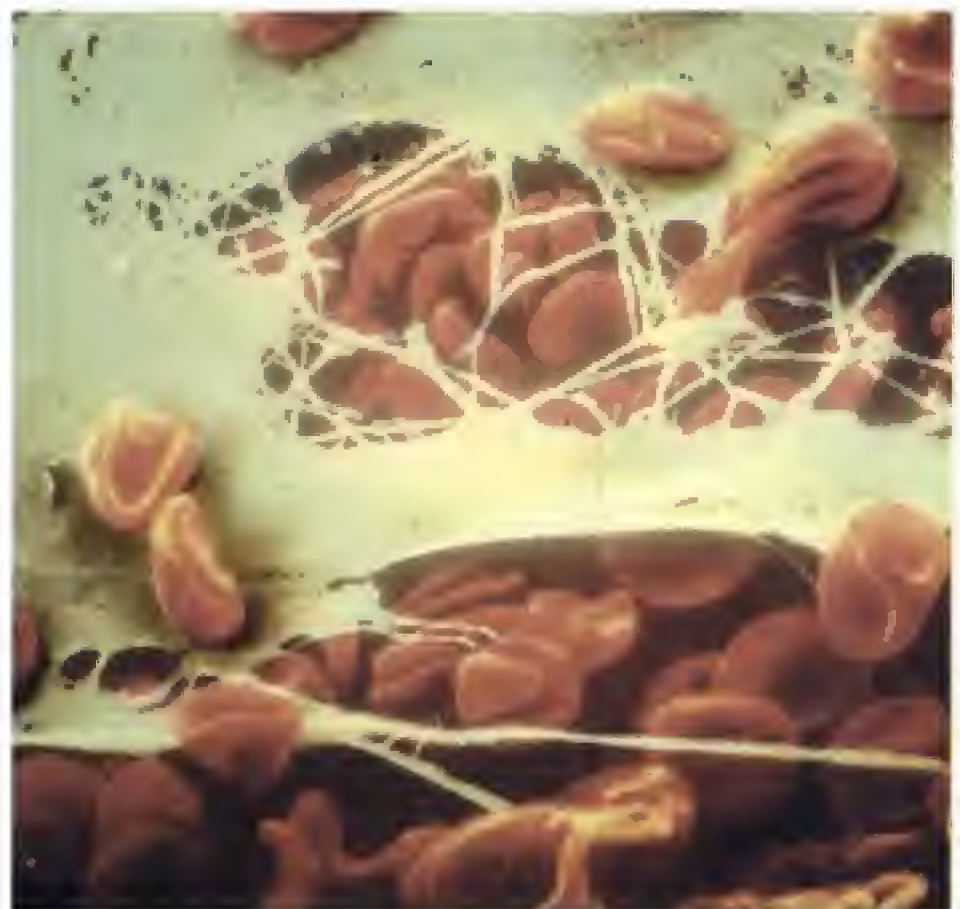
### ■ La formation du caillot est la conséquence du déclenchement d'une séquence de réactions mettant en jeu les facteurs de coagulation plasmatiques

La coagulation du sang est la transformation du sang liquide en un gel solide. La formation du caillot au-dessus du clou plaquettaire renforce celui-ci et rend plus solide le comblement de la brèche vasculaire. De plus, comme le sang près de la lésion vasculaire devient solide, son écoulement s'arrête. La coagulation est le plus puissant des mécanismes de l'hémostase et est nécessaire à l'arrêt du saignement par toute autre brèche qu'une lésion minime.

#### FORMATION DU CAILOT

La dernière étape de la coagulation est la conversion du fibrinogène, une protéine soluble produite par le foie et normalement présente dans le plasma, en fibrine, une molécule filamenteuse insoluble. Cette transformation est catalysée par un enzyme, la **thrombine**, à l'endroit de la lésion vasculaire. Les molécules de fibrine adhèrent à la surface du vaisseau lésé et forment un réseau fibrillaire lâche qui emprisonne des cellules sanguines y compris les plaquettes. La masse résultante est le caillot dont la couleur rouge habituelle est due aux nombreux globules rouges emprisonnés mais dont la structure de base est le réseau de fibrine originaire du plasma (● figure 11-8). À l'exception des plaquettes qui ont un rôle important dans la conversion finale du fibrinogène en fibrine, les autres cellules sanguines n'interviennent pas dans la formation du caillot qui peut avoir lieu en leur absence.

Puisque la thrombine convertit le fibrinogène toujours présent dans le plasma en caillot, elle ne doit pas exister normalement dans le plasma sauf à l'endroit d'une lésion vasculaire ; sans cela le sang coagulerait sans cesse ce qui serait incompatible avec la vie. Mais, comment se fait-il que la thrombine absente normalement du plasma, puisse devenir rapidement disponible pour déclencher la formation de fibrine en cas de lésion d'un vaisseau ? Ceci est possible parce qu'il y a dans le plasma un précurseur inactif de la thrombine, la prothrombine.



Lennart Nilsson/Bonnier Albo All

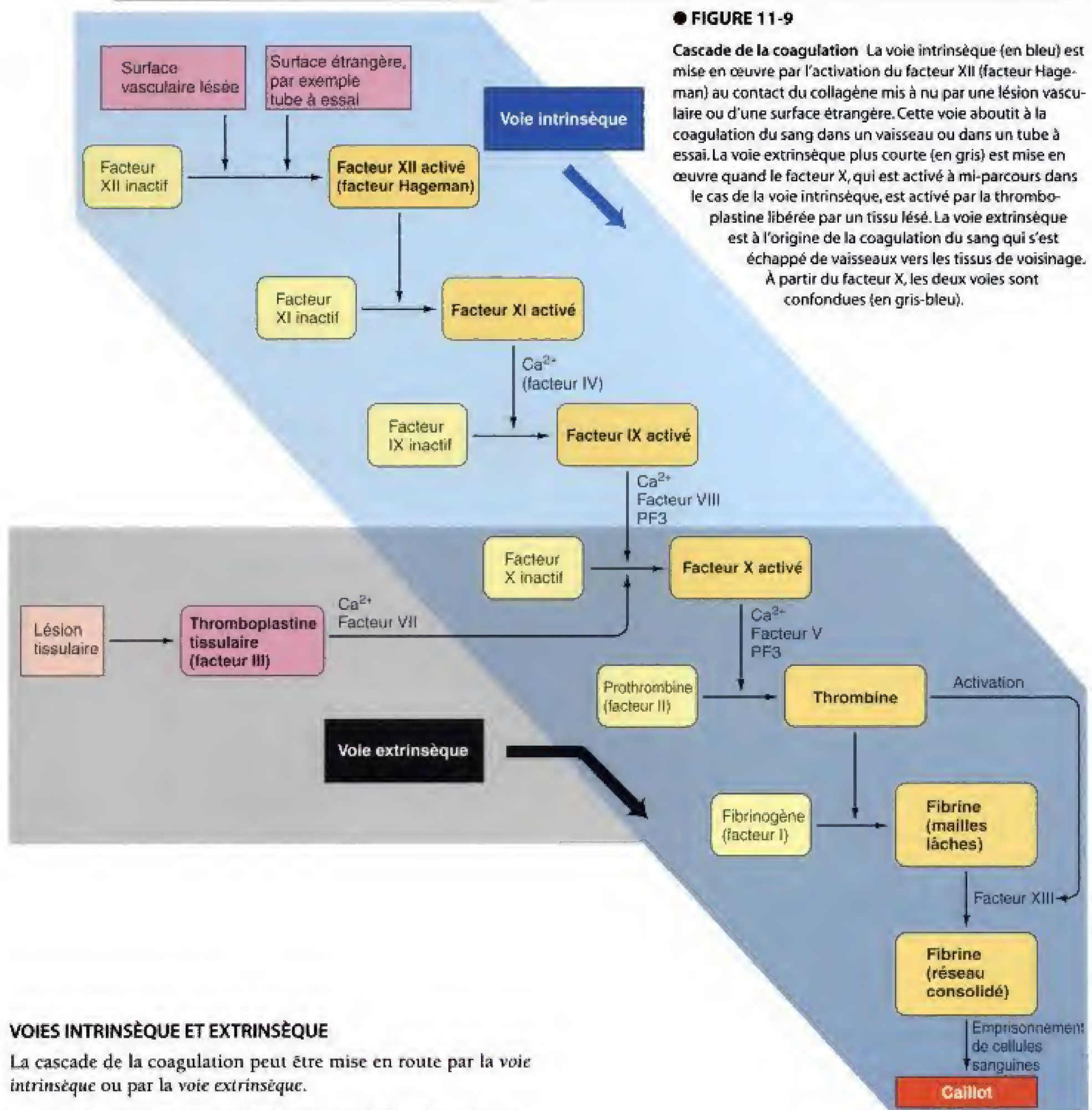
● FIGURE 11-8

Érythrocytes emprisonnés dans le réseau de fibrine d'un caillot

#### CASCADE DE LA COAGULATION

C'est le rôle d'un autre facteur plasmatique de coagulation, le **facteur X** de convertir la prothrombine en thrombine ; le facteur X est lui-même présent dans le plasma sous forme inactive et doit être activé par un autre facteur lui-même activé et ainsi de suite... En tout douze facteurs plasmatiques participent à la série d'événements qui amènent finalement à la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble (● figure 11-9). Ces facteurs sont désignés par des chiffres romains dans l'ordre dans lequel ils ont été découverts et non pas dans celui de leur participation à la coagulation (le terme facteur VI n'est plus utilisé depuis que l'on a réalisé que ce que l'on appelait facteur VI était en réalité le facteur V activé). La plupart de ces facteurs de coagulation sont des protéines synthétisées par le foie. Normalement, ils sont toujours sous forme inactive dans le sang, à l'exemple du fibrinogène et de la prothrombine. Mais à la différence du fibrinogène, qui est transformé en filaments de fibrine insoluble, la prothrombine et les autres précurseurs sont convertis en enzymes protéolytiques (qui scindent les protéines) quand ils sont activés. Une fois activé le premier facteur de la séquence active le facteur suivant et ainsi de suite dans une série de réactions, appelée **cascade de la coagulation**, qui se déroule jusqu'à son terme qui est la catalyse du fibrinogène en fibrine par la thrombine. Plusieurs étapes ont besoin de  $\text{Ca}^{2+}$  et du **facteur plaquettaire PF3**, une substance chimique (un phospholipide) sécrétée par les plaquettes agrégées. Celles-ci contribuent donc à la formation du caillot.





## VOIES INTRINSÈQUE ET EXTRINSÈQUE

La cascade de la coagulation peut être mise en route par la *voie intrinsèque* ou par la *voie extrinsèque*.

- La *voie intrinsèque* déclenche la coagulation dans un vaisseau lésé et dans un échantillon de sang placé dans un tube à essai. Tous les éléments nécessaires à la coagulation par la voie intrinsèque sont présents dans le sang. Cette voie comporte sept étapes séparées (en bleu dans la ● figure 11-9) et est mise en route quand le **facteur XII, facteur Hageman**, est activé au contact du collagène dénudé dans le cas d'une lésion vasculaire ou d'une surface étrangère comme le verre. Si l'on se rappelle que le collagène dénudé est à l'origine de l'agrégation plaquettaire, on réalise que la formation du clou plaquettaire et la mise en œuvre de la cascade de la coagulation ont lieu simultanément quand un vaisseau est lésé.
- La *voie extrinsèque* emprunte un raccourci et comporte seulement quatre étapes (en gris dans la ● figure 11-9). Cette

voie, qui nécessite le contact avec des facteurs tissulaires n'appartenant pas au sang, est à l'origine de la coagulation du sang qui a fui dans les tissus. Un tissu traumatisé produit un complexe protéique, la **thromboplastine tissulaire**, qui active directement le **facteur X** court-circuitant ainsi toutes les étapes antérieures de la voie intrinsèque. À partir de là les deux voies sont confondues.

Les deux voies, intrinsèque et extrinsèque, marchent habituellement ensemble. En cas de lésion tissulaire, la voie intrinsèque arrête l'écoulement du sang dans les vaisseaux lésés et la



voie extrinsèque est à l'origine de la coagulation du sang qui s'est répandu dans les tissus avant que la brèche ait été comblée. Normalement la formation du caillot prend trois à six minutes.

### RÉTRACTION DU CAILLOT

Une fois le caillot formé, la contraction des plaquettes emprisonnées fait se rétracter le réseau de fibrine ce qui rapproche les bords de la brèche vasculaire. Pendant la rétraction du caillot du liquide en est exprimé. Ce liquide, qui est du plasma moins le fibrinogène et les autres précurseurs des facteurs de coagulation qui ont été consommés pendant la coagulation, est appelé sérum.

### La fibrinolyse par la plasmine dissout le caillot

Le caillot n'est pas la solution définitive d'une lésion vasculaire. C'est un dispositif transitoire d'arrêt du saignement jusqu'à ce que le vaisseau soit réparé.

### RÉPARATION VASCULAIRE

Les plaquettes agglutinées sécrètent une substance qui est responsable, pour une part au moins, de l'envahissement de la zone lésée du vaisseau par les fibroblastes (« formateurs de fibres ») du tissu conjonctif voisin responsables de la cicatrisation.

### DISSOLUTION DU CAILLOT

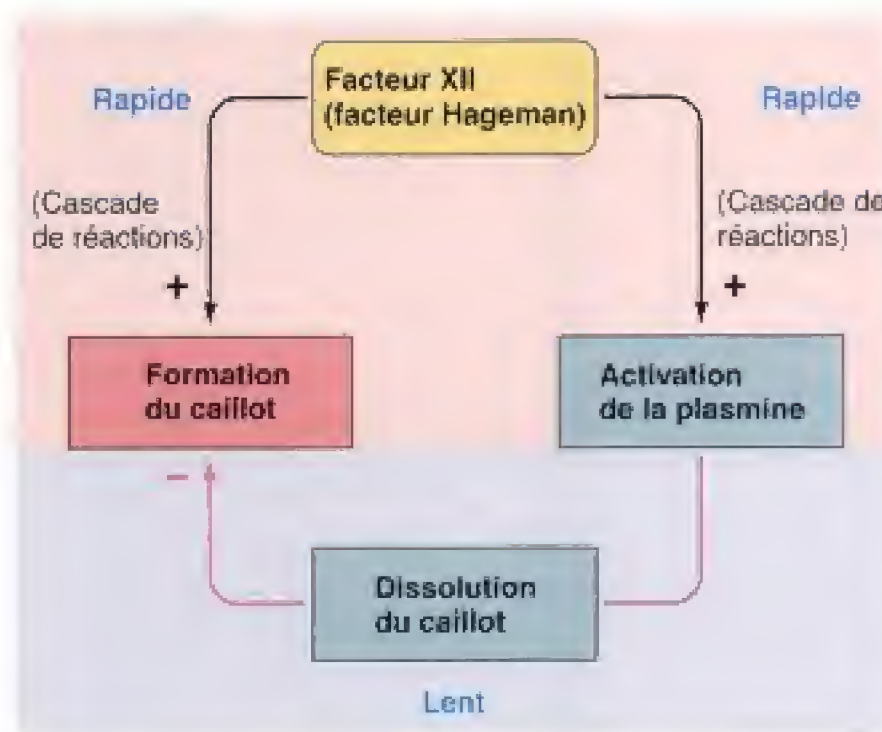
Simultanément à la cicatrisation, le caillot qui n'est plus nécessaire à l'arrêt du saignement, est lentement dissous par une enzyme fibrinolytique (scindant la fibrine), la plasmine. Si le caillot n'était pas supprimé après avoir rempli son rôle dans l'hémostase, les vaisseaux, surtout les plus petits qui sont les plus souvent lésés, resteraient bouchés.

Comme les facteurs de coagulation, la plasmine est une protéine présente dans le plasma sous forme de **plasminogène** inactif produit par le foie. L'activation du plasminogène est due à une cascade de facteurs dont le facteur XII (facteur Hageman), le même que celui qui déclenche la cascade de la coagulation (● figure 11-10). La plasmine activée est incorporée dans le caillot en formation et le dissout secondairement en cassant le réseau de fibrine.

Des cellules phagocytaires enlèvent peu à peu les produits de dissolution du caillot. La disparition progressive du sang répandu dans un tissu est facile à suivre sous la peau. Le bleu (l'ecchymose) dû au sang désoxygéné coagulé disparaît peu à peu ce qui est dû à l'action de la plasmine et au nettoyage par les phagocytes.

### PRÉVENTION DE LA FORMATION INDÉSIRABLE DE CAILLOTS

La plasmine, qui dissout les caillots devenus inutiles, prévient en permanence la formation inappropriée de caillots. De petites quantités de fibrinogène sont continuellement converties en fibrine dans la circulation par des mécanismes mal connus. Cependant, il n'y a pas formation de caillots parce que la fibrine est rapidement éliminée par la plasmine activée par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) produit en particulier dans les poumons. Normalement, le peu de fibrine formée est contrebalancé par une faible activité fibrinolytique et il ne se forme pas de caillots. C'est seulement en cas de lésion vasculaire que se produit la chaîne explosive de réactions menant à la formation importante de fibrine et à la coagulation locale.



● FIGURE 11-10

**Rôle du facteur XII dans la formation et la dissolution du caillot** L'activation du facteur XII (facteur Hageman) déclenche simultanément la cascade de réactions rapides qui aboutissent à la formation du caillot et une autre cascade rapide qui aboutit à l'activation de la plasmine. La plasmine, emprisonnée dans le caillot, cause la dissolution secondaire de celui-ci. Ceci supprime le caillot devenu inutile une fois que le vaisseau est réparé.



Depuis peu le tPA produit par génie génétique et d'autres substances qui dissolvent le caillot, ont été utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde. L'injection dans les toutes premières heures d'une substance fibrinolytique peut dissoudre le caillot à temps pour rétablir la circulation dans la région du muscle cardiaque irrigué par l'artère coronaire obstruée avant qu'il ne soit détruit par suite du manque d'O<sub>2</sub>. Depuis quelques années, le tPA et des médicaments apparentés sont aussi utilisés avec succès pour dissoudre le caillot responsable d'un accident vasculaire cérébral de façon à réduire la destruction de tissu nerveux irremplaçable (cf. p. 114).

### La maladie thromboembolique est due à la formation inappropriée de caillots



Il arrive que des caillots se forment en l'absence de blessure vasculaire. La formation anormale d'un caillot dans un vaisseau sanguin peut compromettre l'apport de sang à un organe qui peut être un organe vital. Les mécanismes de formation et de dissolution du caillot sont normalement équilibrés. Agissant de concert, ils laissent se former les caillots « utiles » ce qui réduit la fuite de sang hors d'un vaisseau lésé et s'opposent à la formation de caillots néfastes stoppant l'écoulement de sang dans un vaisseau intact. Un caillot intravasculaire fixé à la paroi est appelé **thrombus** et un caillot détaché flottant dans la circulation est appelé **embol**. En grossissant un thrombus peut finir par boucher le vaisseau dans lequel il s'est formé ; en arrivant dans un vaisseau de plus petit diamètre, un embol peut y stopper brutalement l'écoulement du sang.



Plusieurs facteurs, agissant séparément ou ensemble, peuvent être cause de **maladie thromboembolique** : 1) lésion du revêtement interne du vaisseau dans l'athérosclérose, cause fréquente d'obstruction artérielle (notamment cérébrale, coronaire ou des membres inférieurs) (cf. p. 267) ; 2) déséquilibre entre les systèmes coagulants et anticoagulants naturels 3) ralentissement de l'écoulement du sang notamment dans le cas de veines variqueuses des membres inférieurs (ceci peut aussi se produire en cas d'immobilisation prolongée chez des sujets alités et même chez des sujets sains après un long voyage en position assise, par exemple en avion, NdT) ; et 4) coagulation intravasculaire généralisée due à la libération dans le sang de grandes quantités de thromboplastine provenant de lésions tissulaires étendues ou dans le choc septique dans lequel l'agression par des bactéries et leurs toxines déclenche la cascade de la coagulation.

### L'hémophilie est la principale cause de saignement pathologique



L'opposé de la maladie thromboembolique est l'incapacité de formation rapide de caillots en cas de lésion vasculaire avec comme conséquence le risque d'hémorragie grave même en cas de traumatisme peu important. La cause la plus commune de maladie hémorragique est l'hémophilie causée par le déficit d'un facteur de coagulation. Un déficit en n'importe quel facteur de coagulation peut être cause de saignement mais dans plus de 80 % des cas il s'agit du défaut de synthèse du facteur VIII d'origine génétique.

À l'opposé du déficit en facteurs de coagulation responsable de saignement profus, le manque de plaquettes sanguines (thrombopénie) ou l'existence d'anomalies fonctionnelles de celles-ci sont cause de multiples hémorragies dans les tissus dues au retard à la formation de caillot en cas de lésions vasculaires mêmes minimales. Les plaquettes sont responsables de l'occlusion rapide des minimales lésions vasculaires qui se produisent en permanence. Chez des sujets dont le nombre de plaquettes est anormalement bas, ces multiples hémorragies à partir de petits vaisseaux sont visibles sous forme de petites taches violacées sous la peau ; ceci porte le nom de **purpura thrombocytopénique** (thrombocyte est l'autre nom des plaquettes).

Le manque de vitamine K, une vitamine indispensable pour la synthèse de la prothrombine et d'autres facteurs de coagulation, peut être cause de saignement (ceci est l'un des risques du traitement par les médicaments dits antivitamine K de la maladie thromboembolique, NdT). L'insuffisance hépatique est aussi responsable d'une tendance hémorragique du fait de la production déficiente de facteurs de coagulation.

## LEUCOCYTES

Les **leucocytes**, ou globules blancs du sang, sont les cellules mobiles du système de défense immunitaire de l'organisme. Par **immunité** on entend la capacité de l'organisme à résister à des substances étrangères potentiellement dangereuses ou à des cellules anormales et à les éliminer. Les leucocytes et leurs produits ainsi qu'un groupe de protéines plasmatiques constituent le **système immunitaire**, un système de défense interne qui joue un rôle crucial dans la reconnaissance et la destruction ou la neutralisation de matériaux différents du « soi » normal. Plus spécifiquement, le système immunitaire

1. défend contre des **agents pathogènes** (microorganismes bactériens ou viraux responsables de maladie).
2. fonctionne comme des « équipes de nettoyage » qui débarrassent l'organisme de cellules usées (comme les globules rouges âgés) et de débris tissulaires (par exemple des tissus endommagés par blessure ou maladie). Cette dernière propriété est primordiale pour la cicatrisation et la réparation tissulaire.
3. identifie et détruit des cellules anormales ou mutantes produites dans l'organisme. Cette fonction, qui est appelée **surveillance immunitaire**, est le mécanisme primordial de défense contre le cancer.

Pour remplir leur rôle les leucocytes emploient une stratégie de recherche et d'attaque, c'est-à-dire qu'ils gagnent les tissus agressés ou endommagés. Ils sont continuellement transportés par le sang depuis le site de leur production vers les zones où ils doivent intervenir.

### ■ Les bactéries et les virus pathogènes sont les principales cibles du système immunitaire

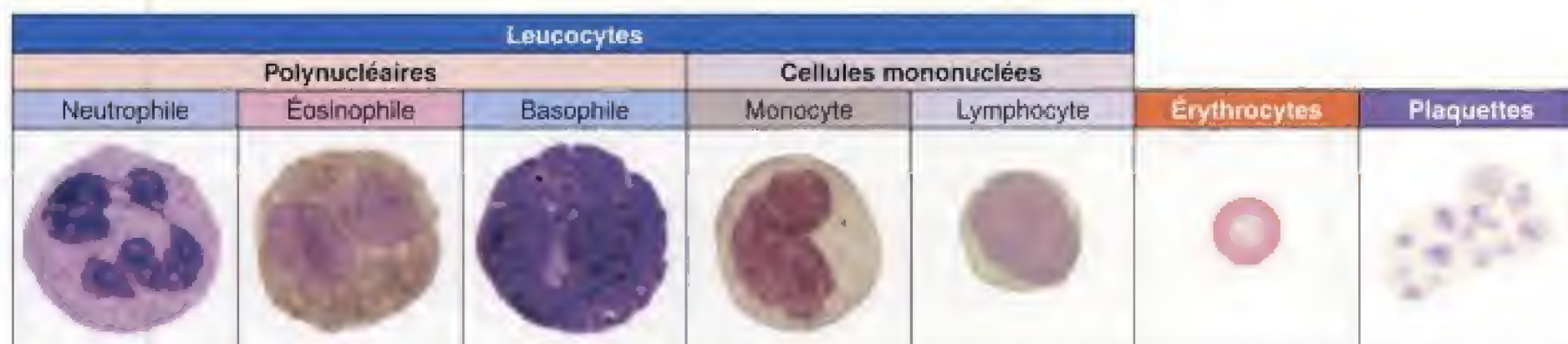
Les principaux agresseurs contre lesquels défend le système immunitaire sont les bactéries et les virus. Les **bactéries** sont des microorganismes monocellulaires sans noyau équipés de toute la machinerie nécessaire à leur survie et à leur reproduction. Les bactéries pathogènes, qui pénètrent dans l'organisme, causent des lésions tissulaires et des maladies dues, pour une bonne part, aux enzymes et toxines qu'elles sécrètent et qui sont responsables de perturbations de la structure ou des fonctions des cellules et organes affectés. La capacité d'un agent pathogène à causer une maladie est la **virulence**.

Les **virus**, contrairement aux bactéries, ne sont pas capables d'assurer par eux-mêmes leur survie. Ils sont uniquement faits d'acide nucléique (ADN ou ARN) entouré par une enveloppe protéique. Ne disposant pas des systèmes de production d'énergie et de synthèse de protéines, ils sont incapables d'activité métabolique et de reproduction à moins de pénétrer dans une **cellule-hôte** (une cellule de l'organisme infecté) dont ils utilisent à leur profit les dispositifs biochimiques. Les virus ne se contentent pas de s'approprier les ressources en énergie de la cellule ; leurs acides nucléiques commandent la production par la cellule-hôte des protéines nécessaires à leur réplication. Une fois que le virus est incorporé dans une cellule-hôte, celle-ci peut être détruite par les systèmes de défense de l'organisme qui ne le reconnaissent plus comme faisant partie du « soi ». Le virus peut aussi causer la mort de la cellule en la privant de constituants essentiels, ou en lui faisant produire des substances toxiques, ou en la transformant en cellule cancéreuse.

### ■ Il y a cinq classes de leucocytes

Les leucocytes ne contiennent pas d'hémoglobine contrairement aux érythrocytes, de sorte qu'ils sont incolores à moins d'être rendus visibles par coloration pour l'observation au microscope. À la différence des érythrocytes de structure et fonctions uniformes et de nombre constant, les leucocytes diffèrent en nombre, structure et fonctions. Il y a cinq classes de leucocytes — neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes et lymphocytes — dont les caractéristiques de structure et de fonction sont différentes. Ils sont dans l'ensemble de plus grande taille que les érythrocytes.





De gauche à droite: Cabisco/Visuals Unlimited; Science VU/Visuals Unlimited; Cabisco/Visuals Unlimited; Science VU/Visuals Unlimited; Williams & Wilkins, Co.; Biophoton Associates/Photo Researchers, Inc.; Williams & Wilkins Co.

● **FIGURE 11-11**

Cellules sanguines normales

Les cinq classes de leucocytes appartiennent à deux grandes catégories selon la forme de leur noyau et la présence ou l'absence de granulations visibles au microscope dans le cytoplasme (● figure 11-11). Les neutrophiles, éosinophiles et basophiles appartiennent à la catégorie des **granulocytes** (contenant des granulations) polynucléaires (à noyau multifforme). Leur noyau est plus ou moins segmenté en lobes et leur cytoplasme contient de nombreux granules enveloppés de membrane. Les trois variétés de granulocytes sont distingués sur la base de leur affinité pour les colorants : les *éosinophiles* sont colorés de façon préférentielle par l'éosine, un colorant rouge ; les *basophiles* le sont par un colorant basique bleu ; les *neutrophiles* n'ont pas de coloration préférentielle. Les monocytes et les lymphocytes sont des **mononucléaires** ayant un noyau volumineux non segmenté et peu de granules cytoplasmiques (ils sont parfois qualifiés de mononucléaires agranulocytes). Les *monocytes* sont les plus volumineux

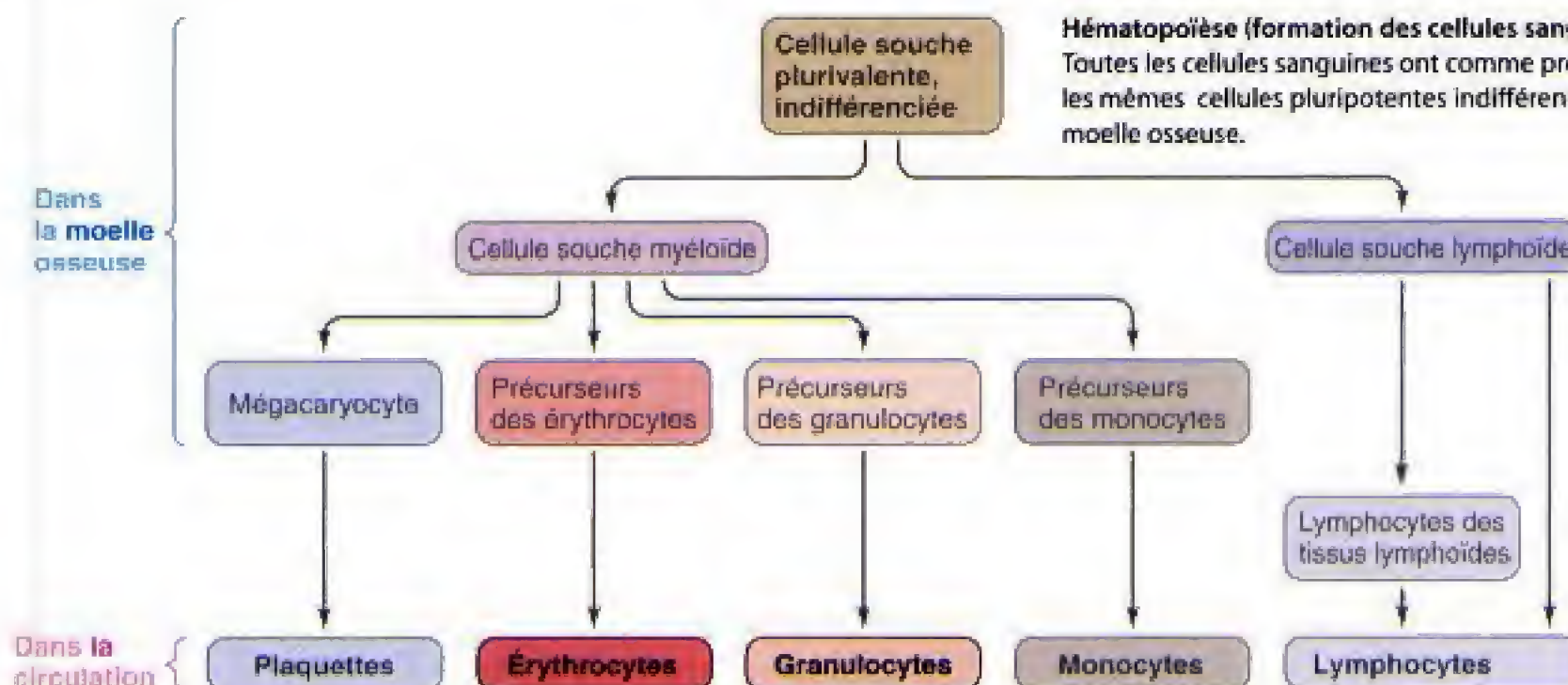
et leur noyau est ovale ou a la forme d'un rein. Les *lymphocytes*, plus petits ont un gros noyau arrondi qui occupe la plus grande partie de la cellule.

### ■ La production de leucocytes varie en fonction des besoins de la défense de l'organisme

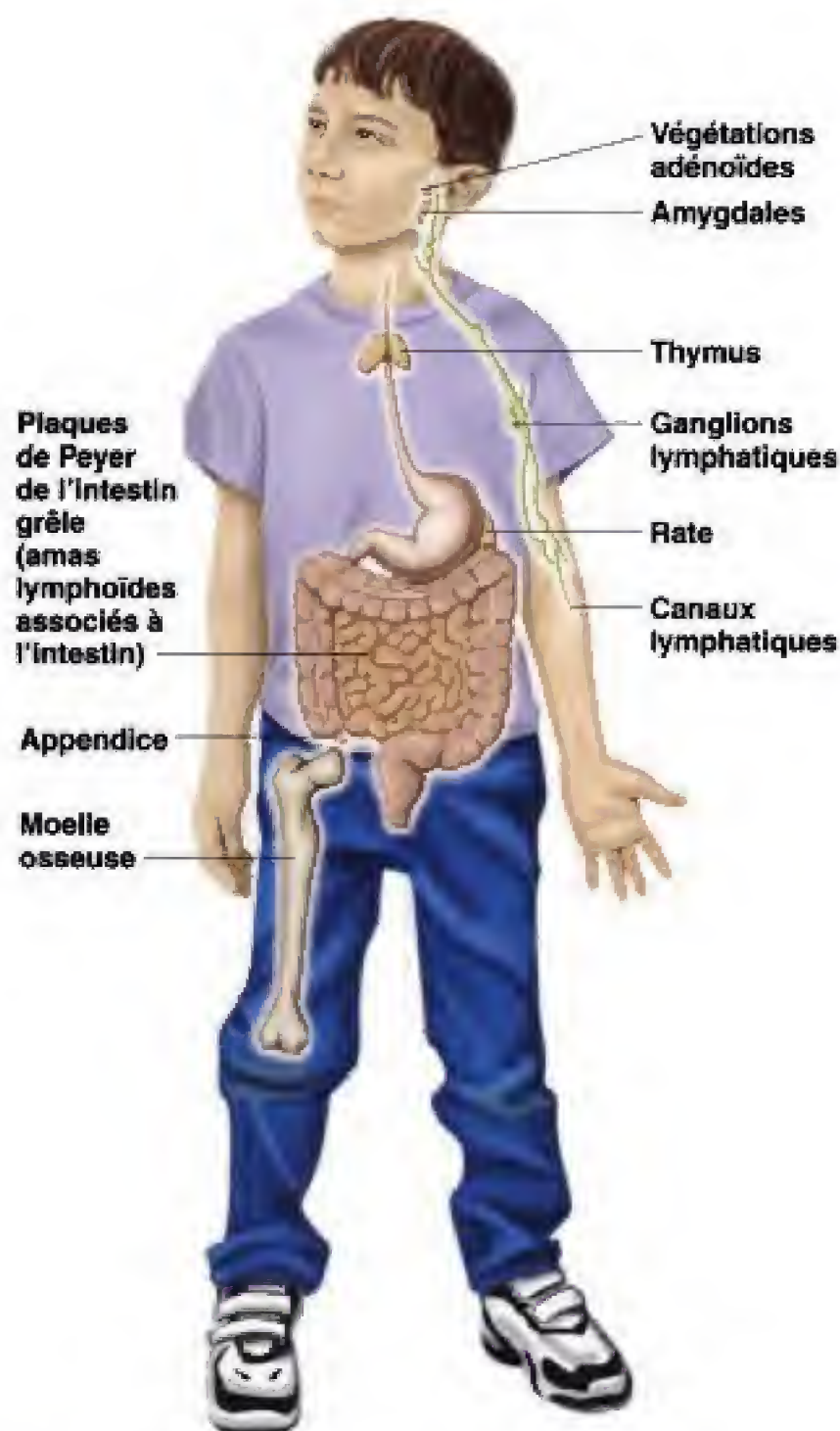
Tous les leucocytes proviennent des mêmes cellules souches indifférenciées pluripotentes de la moelle osseuse que les érythrocytes et les plaquettes (● figure 11-12). Les cellules destinées à donner naissance aux leucocytes se différencient sous l'influence de facteurs de stimulation appropriés en cellules affectées à la production de lignées cellulaires spécifiques. Les granulocytes et les monocytes sont produits seulement dans la moelle osseuse d'où les cellules matures émigrent vers le sang. Les précurseurs des lymphocytes sont dans la moelle mais la plupart des

● **FIGURE 11-12**

**Hématopoïèse (formation des cellules sanguines)**  
Toutes les cellules sanguines ont comme précurseurs les mêmes cellules pluripotentes indifférenciées de la moelle osseuse.







● FIGURE 11-13

**Tissus lymphoïdes.** Les tissus lymphoïdes dispersés dans l'organisme produisent, stockent ou modifient les lymphocytes.

lymphocytes sont produits à partir de lymphocytes résidant dans les **tissus lymphoïdes** comme les amygdales et les ganglions lymphatiques (● figure 11-13). Les tissus lymphoïdes produisent, stockent et/ou transforment les lymphocytes.

Il y a normalement de 5 à 10 millions de lymphocytes par millilitre de sang ce qui correspond en moyenne à 7 000 par  $\text{mm}^3$ . Les leucocytes sont les cellules sanguines les moins nombreuses (il y en a environ 1 pour 700 érythrocytes), non pas que peu soient produits mais parce qu'ils sont seulement en transit dans le sang. Normalement, environ les deux tiers des leucocytes circulants sont des polynucléaires, essentiellement des neutrophiles, le tiers restant étant fait de mononucléaires, essentiellement des lymphocytes (▲ tableau 11-2). Cependant le nombre total et le pourcentage des différents leucocytes sont très variables en fonction des besoins de la défense de l'organisme. En effet selon le type d'agression subie par celui-ci, il y a production sélective de tel ou tel type de leucocytes. Des messagers chi-

▲ TABLEAU 11-2

Formule sanguine typique dans l'espèce humaine

**Érythrocytes**

5 000 000 par  $\text{mm}^3$  de sang

**Leucocytes**

7 000 par  $\text{mm}^3$  de sang

**Formule sanguine**

(pourcentage des différents types de leucocytes)

*Polynucléaires*

|              |            |
|--------------|------------|
| Neutrophiles | 60–70%     |
| Éosinophiles | 1–4%       |
| Basophiles   | 0,25–0,5 % |

*Mononucléaires*

|             |        |
|-------------|--------|
| Lymphocytes | 25–33% |
| Monocytes   | 2–6%   |

**Plaquettes**

250 000 par  $\text{mm}^3$  de sang

miques produits dans les tissus envahis ou lésés et par les leucocytes activés eux-mêmes gouvernent la vitesse de production des différentes catégories de leucocytes. Des messagers chimiques, analogues à l'hormone érythropoïétine, sont responsables de la différenciation et de la prolifération de chacun des différents types cellulaires. De nombreux messagers ont été identifiés ; un exemple est le **facteur de stimulation des granulocytes** (et des monocytes, GM-CSF) qui stimule la production et la libération de granulocytes, neutrophiles notamment, par la moelle osseuse. Ces découvertes ont ouvert la voie à l'administration de tels messagers pour renforcer les défenses de l'organisme contre l'infection ou le cancer.

**FONCTIONS ET DURÉE DE VIE DES LEUCOCYTES**

Parmi les granulocytes, les **neutrophiles** sont les spécialistes de la phagocytose. On a découvert récemment qu'ils produisent des fibres protéiques extracellulaires formant un filet qui fonctionne comme un **piège à bactéries** (NET pour « Neutrophil Extracellular Trap »). Prises dans le filet, les bactéries sont détruites par certaines protéines de celui-ci dotées de propriétés antibactériennes. La destruction des bactéries par les neutrophiles est donc intracellulaire par la phagocytose et extracellulaire par le NET. Les neutrophiles sont toujours la première ligne de défense contre l'invasion par des bactéries et sont très importants dans la réponse inflammatoire. En outre ce sont des « éboueurs » qui enlèvent les débris cellulaires. Logiquement, le nombre de neutrophiles circulants augmente de façon caractéristique dans de multiples infections bactériennes aiguës.

La spécialité des **éosinophiles** est autre. Le nombre des éosinophiles circulants augmente dans les affections allergiques, asthme et rhume des foins par exemple, et dans des infections parasitaires, par des vers par exemple. À l'évidence, les éosino-



philes ne peuvent pas phagocyter un gros parasite mais ils se fixent sur lui et sécrètent des substances destinées à le tuer.

Les **basophiles** sont les leucocytes les moins nombreux et les moins bien compris ; ils sont similaires aux **mastocytes** par leur structure et leurs fonctions. Les mastocytes ne circulent pas dans le sang mais sont dispersés dans le tissu conjonctif. Contrairement à ce que l'on croyait, les mastocytes ne sont pas des basophiles ayant migré dans les tissus ; alors que les basophiles viennent de la moelle osseuse, les mastocytes viennent de précurseurs présents dans le tissu conjonctif. Les basophiles et les mastocytes synthétisent et stockent l'**histamine** et l'**héparine** qui sont libérées en cas de stimulation appropriée. La libération d'histamine est importante dans l'allergie tandis que l'héparine accélère la disparition de particules graisseuses contenues dans le sang après un repas gras. L'héparine est un anticoagulant — et est utilisée à ce titre en médecine — mais qu'elle ait un rôle d'anti-coagulant naturel est un sujet controversé.

Une fois libéré par la moelle osseuse, un granulocyte ne reste guère plus d'un jour en transit dans le sang avant de passer dans les tissus où il ne survit guère plus de trois à quatre jours avant de mourir à la tâche.

Les **monocytes**, de même que les neutrophiles, sont des phagocytes professionnels. Ils sortent immatures de la moelle osseuse et restent un ou deux jours dans le sang avant de se fixer dans un tissu. Dans ce lieu de résidence, ils grossissent et atteignent la maturité devenant de grosses cellules phagocytaires tissulaires, les **macrophages** (du grec *makros*, grand et *phagos*, manger), dont la durée de vie se compte en mois ou années à moins qu'ils ne soient détruits en accomplissant leur tâche de phagocytes. Une cellule phagocytaire ne peut ingérer qu'une certaine quantité de matériel étranger avant d'en mourir.

Les **lymphocytes** sont responsables de la défense immunitaire contre des cibles contre lesquelles ils ont été programmés. Il y a deux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B produisent des **anticorps** qui circulent dans le sang. Un anticorps se lie au matériel étranger cause de sa production, une bactérie par exemple, et le désigne comme cible à détruire par la phagocytose ou par un autre moyen. Les lymphocytes T ne produisent pas d'anticorps ; ils détruisent les cellules qui sont leur cible spécifique en produisant des substances chimiques qui forent un pore dans la membrane de leur victime. Les cibles cellulaires des lymphocytes T comportent les cellules infectées par un virus et les cellules cancéreuses. La durée de vie estimée des lymphocytes va de 100 à 300 jours (celle de lymphocytes particuliers, les lymphocytes à mémoire est beaucoup plus longue, cf. p. 340). Pendant ce temps, la majorité d'entre eux parcourt continuellement un circuit entre les tissus lymphoïdes, la lymphe et le sang où ils ne restent que quelques heures à chaque passage. À un moment donné, seul un petit effectif de la population totale de lymphocytes se trouve dans le sang.

### PRODUCTION ANORMALE DE LEUCOCYTES



Quoique variable, le nombre de leucocytes circulants est contrôlé et ajusté à la situation de l'organisme. Toutefois, la production de leucocytes peut être anormale et échapper aux mécanismes de contrôle. La production de leucocytes par la moelle osseuse peut diminuer ou même s'arrêter en cas d'exposition à des agents physiques (comme les radiations ionisantes) ou chimiques (comme le benzène et cer-

tains médicaments anticancéreux). Comme on peut le deviner, la conséquence la plus grave de cet état est la diminution du nombre de phagocytes professionnels (neutrophiles et macrophages) ce qui entraîne la réduction dangereuse des défenses de l'organisme contre les microorganismes. Les lymphocytes produits par les organes lymphoïdes restent la seule défense immunitaire en cas d'insuffisance médullaire (de la moelle osseuse).

Le nombre de lymphocytes circulants augmente dans pas mal d'infections chroniques sans que l'on sache bien pourquoi. Dans la **mononucléose infectieuse**, il y a non seulement augmentation du nombre des lymphocytes (mais pas des autres leucocytes) dans le sang mais aussi présence de nombreux lymphocytes d'aspect atypique. Cette maladie, causée par le **virus d'Epstein-Barr**, dont la fatigue générale est le symptôme dominant, guérit complètement en général en un ou deux mois.

Il est a priori étonnant que la réduction des capacités défensives contre les agresseurs étrangers soit une des complications majeures des leucémies qui sont la prolifération cancéreuse anarchique de l'une ou l'autre des lignées de leucocytes. Au cours d'une leucémie, il peut y avoir jusqu'à 500 000 leucocytes par mm<sup>3</sup> au lieu des 7 000 normaux. Ces cellules sont dans leur immense majorité anormales ou immatures et ne sont pas capables de jouer leur rôle défensif normal. Une autre conséquence désastreuse des leucémies est l'envahissement de la moelle osseuse qui chasse les autres lignées de cellules sanguines d'où l'anémie par réduction de l'érythropoïèse et les saignements par manque de plaquettes. Les infections graves et les hémorragies sont les causes de mort habituelle des sujets atteints de leucémie.

Nous allons nous intéresser maintenant à deux éléments essentiels de la réponse immunitaire naturelle ou acquise aux agents étrangers et à d'autres cibles ; chemin faisant nous préciserons le rôle de chaque type de leucocytes.

### ■ Les réponses immunitaires sont naturelles et non spécifiques ou acquises et spécifiques

La protection immunitaire est conférée par l'action complémentaire des deux constituants distincts mais interdépendants du système immunitaire : le **système naturel** (inné) et le **système acquis**. Leur réponse diffère dans son déroulement dans le temps et dans la sélectivité des mécanismes de défense.

Le **système immunitaire naturel** est responsable des réponses non spécifiques qui entrent en action immédiatement dès l'exposition à un agresseur. Ces réponses défensives sont innées, dépourvues de sélectivité et dirigées contre des matériaux étrangers ou anormaux quelconques même à l'occasion du premier contact avec eux. Il s'agit d'une première ligne de défense contre une gamme étendue de facteurs, microorganismes, agents chimiques et lésions tissulaires par brûlure ou blessure. Chaque individu possède essentiellement les mêmes mécanismes de défense naturels encore qu'il y ait quelques différences d'origine génétique.

Les participants au système immunitaire naturel sont en permanence sur leur garde prêts à déclencher un ensemble limité non spécifique de réponses élémentaires contre n'importe quel agresseur. Parmi les effecteurs cellulaires, les plus importants sont les neutrophiles et les macrophages, tous deux spécialistes de la phagocytose. Différentes protéines plasmatiques jouent aussi un rôle crucial.



Les diverses réponses immunitaires non spécifiques sont activées par des motifs moléculaires communs d'agents pathogènes comme les sucres qui sont typiques de la paroi des bactéries et n'existent pas dans les cellules humaines. Les cellules phagocytaires sensibles sont garnies d'une protéine membranaire découverte récemment appelée récepteur Toll-like (TLRs). Les TLRs ont été surnommés les « yeux du système immunitaire non spécifique » car ils reconnaissent les marqueurs révélateurs qui permettent aux cellules du système immunitaire naturel de faire la différence entre les bactéries et les cellules du « soi ». L'identification par un TLR d'un agent pathogène conduit le phagocyte à internaliser et à détruire le microorganisme et à sécréter des substances chimiques dont certaines contribuent à l'inflammation, une importante réponse innée à l'agression microbienne.

Les réponses innées à des défis de toutes sortes sont rapides mais limitées et non sélectives un peu comme une sentinelle gardant un château fort utilisait de façon indiscriminée des moyens brutaux contre tout ennemi s'approchant des remparts. L'immunité naturelle stoppe assez efficacement la progression de l'infection et tient l'ennemi en échec jusqu'à ce que le système immunitaire acquis soit en mesure de prendre le relai avec ses armes très sélectives et de mettre au point la stratégie d'élimination du trouble.

Les réponses du système d'immunité acquise sont spécifiquement dirigées contre un matériau étranger particulier que l'organisme a déjà rencontré et contre lequel il a eu l'occasion de préparer une défense sur mesure. Les réponses du système d'immunité passent par les lymphocytes B et T. Chaque cellule B ou T reconnaît seulement un type particulier de matériel étranger comme une espèce de bactérie. Seuls parmi les millions de cellules B et T ceux qui disposent de l'équipement spécifique de reconnaissance d'un motif particulier d'un agent infectieux sont recrutés pour défendre spécifiquement contre lui un peu comme un militaire contemporain spécialement entraîné est rappelé pour accomplir une tâche déterminée au combat. Les lymphocytes sélectionnés se multiplient ce qui augmente le pool de spécialistes affectés à l'attaque ciblée contre l'agent étranger. Le système immunitaire acquis répond plus lentement et attaque seulement un adversaire particulier.

Le système immunitaire acquis est le dernier rempart contre la plupart des agents pathogènes. Le répertoire des lymphocytes B et T activés et en expansion est constamment remanié en fonction des divers agents pathogènes de l'environnement rencontrés de façon à être en mesure de lutter contre eux. Les cibles ne sont pas les mêmes chez chaque individu et dépendent des agressions dont il a été victime. De plus ce système acquiert la capacité de répondre plus vigoureusement à un agresseur auquel il a été exposé antérieurement quand il le rencontre à nouveau ultérieurement. Il le fait en créant un pool de cellules à mémoire à la suite de la première rencontre ce qui lui donne la possibilité de répondre plus efficacement lors d'une nouvelle rencontre, à nouveau dans le futur.

Les systèmes immunitaires innés et acquis coopèrent harmonieusement pour contenir puis éliminer des agents néfastes. Nous allons les étudier en commençant par le système immunitaire inné.

## IMMUNITÉ NATURELLE

Les défenses non spécifiques sont les suivantes :

1. *L'inflammation*, réponse non spécifique à une lésion tissulaire dans laquelle les phagocytes spécialisés — neutrophiles et macrophages — soutenus par d'autres cellules supplétives du système immunitaire ont le rôle principal.
2. *L'interféron*, famille de protéines assurant une défense non spécifique contre les virus.
3. *Les cellules tueuses naturelles*, une classe particulière de cellules de type lymphocytaire qui lysent et détruisent spontanément et de façon peu spécifique des cellules-hôtes infectées par un virus et des cellules cancéreuses.
4. *Le système du complément*, un groupe de protéines plasmatiques inactives qui détruisent les cellules étrangères en attaquant leur membrane quand elles sont activées en cascade.

Ces défenses vont être étudiées à tour de rôle en commençant par l'inflammation.

### ■ L'inflammation est une réponse non spécifique à un agresseur étranger ou à une lésion tissulaire

Par inflammation on entend un ensemble inné d'événements non spécifiques, étroitement liés entre eux et déclenchés par un envahisseur étranger, une lésion tissulaire, ou les deux à la fois. Le but ultime de l'inflammation est de faciliter l'arrivée dans la région envahie ou lésée des phagocytes et des protéines plasmatiques capables 1) d'isoler, détruire ou inactiver les envahisseurs ; 2) de déblayer les débris et 3) de préparer la cicatrisation et la réparation ultérieures. La réponse inflammatoire est remarquablement semblable quel que soit l'événement déclenchant (invasion bactérienne, agression par un agent chimique, ou traumatisme mécanique), bien qu'il y ait de subtiles différences selon le type et le lieu de l'agression. La suite d'événements de la réponse inflammatoire est décrite en prenant pour exemple la pénétration de bactéries par une brèche cutanée (● figure 11-14).

#### DÉFENSE PAR LES MACROPHAGES RÉSIDENTS

À la suite de l'invasion bactérienne par une brèche cutanée, les macrophages qui sont sur place commencent immédiatement à phagocyter les microbes étrangers. Quoiqu'ils ne soient en règle générale pas assez nombreux pour relever le défi à eux seuls, ils assurent la défense durant la première heure environ avant que les autres mécanismes entrent en action.

#### VASODILATATION LOCALISÉE

Presque immédiatement après l'invasion microbienne il y a vasodilatation des artérioles de la région ce qui entraîne l'augmentation du débit sanguin local. Cette vasodilatation est en grande partie due à l'histamine libérée par les mastocytes de la zone atteinte qui sont des cellules du tissu conjonctif « cousines » des basophiles circulants. L'augmentation du débit sanguin local permet l'arrivée sur place de leucocytes supplémentaires et de certaines protéines plasmatiques qui sont des participants essentiels à la défense.

#### ACCROISSEMENT DE LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

L'histamine libérée augmente la perméabilité des capillaires en agrandissant les pores de leur paroi (les espaces entre les cel-



lules endothéliales) de sorte que les protéines plasmatiques, qui normalement ne quittent pas le sang, peuvent gagner le tissu enflammé (cf. p. 292).

### ŒDÈME LOCALISÉ

Les protéines plasmatiques, qui ont fui vers le liquide interstitiel, exercent une pression colloïde osmotique qui, conjointement à l'augmentation de la pression capillaire causée par l'accroissement du débit sanguin dû à la vasodilatation, favorise la filtration et s'oppose à la réabsorption de liquide par les capillaires régionaux. Le résultat du déséquilibre des mouvements de liquide est l'œdème local (cf. p. 297). Le gonflement familial, qui accompagne l'inflammation, est donc dû en grande partie aux modifications vasculaires causées par l'histamine. De même, les autres manifestations classiques de l'inflammation, la rougeur et la chaleur locales, sont dues au fort débit local de sang artériel rouge et chaud. La douleur est causée par la déformation du tissu œdémateux et par la libération locale de substances qui stimulent les récepteurs des neurones afférents régionaux. L'ensemble des manifestations observables de l'inflammation (gonflement, rougeur, chaleur et douleur) correspond aux phénomènes vasculaires qui permettent l'apport dans la zone atteinte de nombreux leucocytes et de protéines plasmatiques importantes (● figure 11-14).

### CONFINEMENT DE LA ZONE ENFLAMMÉE

Les protéines plasmatiques qui ont fui et dont le rôle est crucial dans la réponse immunitaire, sont celles du système du complément, les facteurs de coagulation et les facteurs anticoagulants. Sous l'action de la thromboplastine tissulaire produite par le tissu lésé et de facteurs chimiques spécifiques sécrétés sur place par les phagocytes, le fibrinogène est transformé en fibrine. Celle-ci forme des caillots dans le liquide interstitiel autour des envahisseurs microbiens et des cellules endommagées. Ce confinement de la région atteinte prévient ou tout au moins retarde la progression des microorganismes et de leurs produits toxiques. Secondairement les facteurs anticoagulants dissolvent les caillots devenus inutiles.

### MIGRATION DES LEUCOCYTES

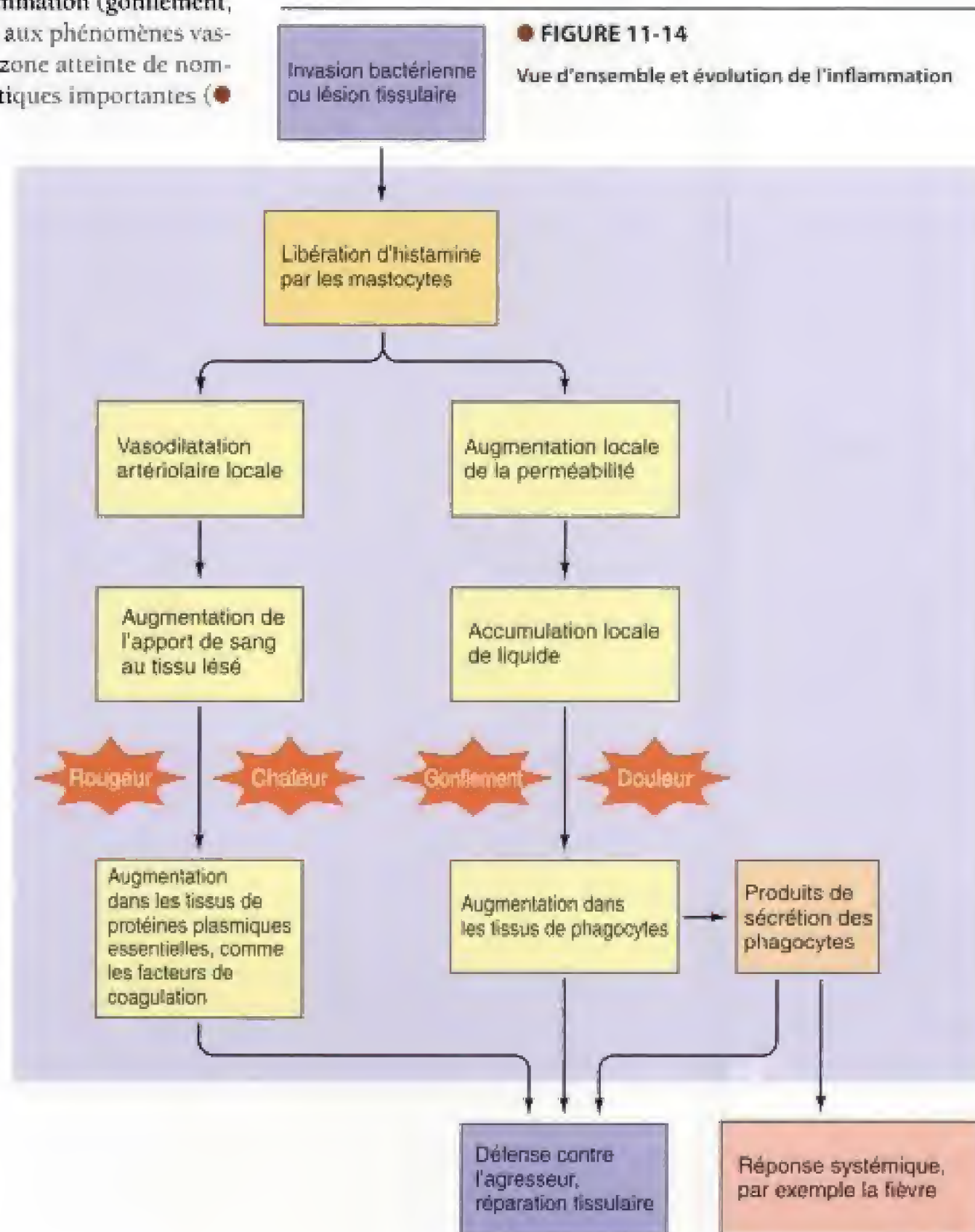
Dans l'heure qui suit l'agression, la zone atteinte fourmille de leucocytes sortis des vaisseaux. Les neutrophiles arrivent en premier suivis, huit à douze heures plus tard, par les mono-

cytes moins agiles. Ces derniers grossissent et deviennent des macrophages matures en environ une dizaine d'heures. Une fois que les neutrophiles et les monocytes ont quitté le sang, ils ne rentrent plus jamais dans la circulation.

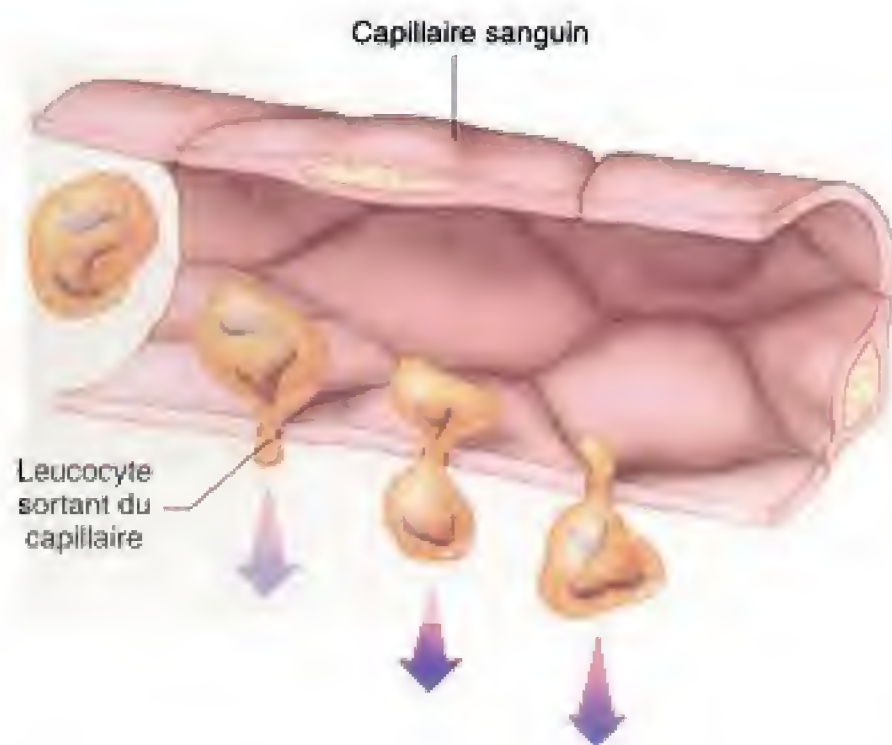
Les leucocytes sont capables de sortir des vaisseaux en se faufilant dans les pores des capillaires grâce à des mouvements amiboïdes (cf p. 36) et de ramper vers la région lésée (● figure 11-15). Les cellules phagocytaires sont attirées par le chimiotactisme ; c'est à dire qu'elles sont attirées par certains médiateurs chimiques libérés dans le territoire lésé et appelés *facteurs chimiotactiques*.

● FIGURE 11-14

Vue d'ensemble et évolution de l'inflammation







● FIGURE 11-15

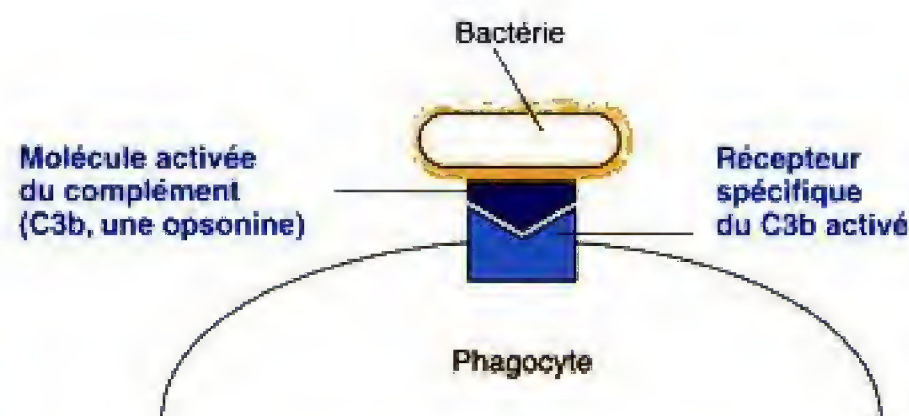
**Sortie des leucocytes hors des vaisseaux** Les leucocytes passent du sang vers les tissus grâce à des mouvements amiboïdes à travers les pores de la paroi des capillaires, un processus appelé diapédèse

### PROLIFÉRATION DES LEUCOCYTES

Les macrophages tissulaires résidents et les leucocytes venus du sang et ayant migré dans la zone enflammée sont rapidement renforcés par de nouveaux phagocytes recrutés dans la moelle osseuse. Quelques heures après le début de la réponse inflammatoire, le nombre de neutrophiles dans le sang peut être multiplié par quatre ou cinq. L'augmentation de la production de monocytes, précurseurs des macrophages, par la moelle osseuse est plus tardive mais plus durable.

### MARQUAGE DES BACTÉRIES PAR DES OPSONINES EN VUE DE LEUR DESTRUCTION.

Les neutrophiles et les macrophages sont capables de distinguer les cellules normales et les cellules anormales ou étrangères avant d'entreprendre leur activité destructrice. Sans cela ils ne pourraient pas débarrasser la région enflammée des matériaux indésirables. Premièrement, nous avons vu que les phagocytes grâce à leurs TLRs reconnaissent et internalisent secondairement les agents qui se sont infiltrés et dont la membrane porte des motifs bactériens qui n'existent pas sur les cellules humaines. Deuxièmement, les corps étrangers sont désignés aux phagocytes en étant enrobés par des médiateurs chimiques sécrétés par les cellules du système immunitaire. Ces substances chimiques, qui rendent les bactéries plus sujettes à la phagocytose, sont les opsonines dont les plus importantes sont des anticorps et l'une des protéines activées du système du complément.



Les divers éléments ne sont pas représentés à la même échelle.

● FIGURE 11-16

**Mécanisme d'action des opsonines** L'une des molécules activées du complément, C3b, se lie de façon non spécifique à des récepteurs de surface d'une cellule étrangère, une bactérie par exemple, et de façon spécifique à des récepteurs de la membrane plasmique d'une cellule phagocytaire. Cette liaison empêche que la cellule étrangère ne s'échappe à la phagocytose.

Une opsonine stimule la phagocytose en fixant la cellule étrangère à une cellule phagocytaire (● figure 11-16). Une partie de la molécule de l'opsonine se lie de façon non spécifique à la surface des bactéries, tandis qu'un autre motif de la molécule se lie à un récepteur spécifique des cellules phagocytaires. Cette liaison empêche la victime de s'échapper avant l'attaque mortelle du phagocyte.

### DESTRUCTION DES MICROBES PAR LES LEUCOCYTES

Les neutrophiles et les macrophages débarrassent la zone inflammatoire des agents toxiques et infectieux ainsi que des débris tissulaires ; cette activité de nettoyage est une composante essentielle de la réponse inflammatoire. Ils l'exercent par la phagocytose ainsi que par d'autres moyens.

Finalement les phagocytes meurent pour avoir accumulé des toxiques produits par la dégradation des particules étrangères ou du fait de la libération accidentelle du contenu des lysosomes durant la phagocytose. Le pus formé dans une zone infectée est fait de cellules phagocytaires mortes et vivantes, de tissu nécrosé (tissu mort) liquéfié par des enzymes des phagocytes, et de microbes.

### RÔLE DANS L'INFLAMMATION DE SUBSTANCES CHIMIQUES SÉCRÉTÉES PAR LES LEUCOCYTES

Les phagocytes stimulés par l'agression microbienne sécrètent de nombreuses substances chimiques qui interviennent dans l'in-



flammation. Ces substances ont de nombreux effets immunitaires intriqués allant des phénomènes locaux aux manifestations générales qui accompagnent l'infection microbienne. Les fonctions les plus importantes des sécrétions des phagocytes sont les suivantes :

1. Destruction directe des envahisseurs microbiens qui ont échappé à la phagocytose. Par exemple, les macrophages produisent du *monoxyde d'azote* une substance aux effets multiples (cf. p. 286) qui est toxique localement pour les microbes. Les neutrophiles sécrètent la lactoferrine, une protéine qui se lie fortement au fer et en prive les bactéries qui en ont besoin pour se multiplier.
2. Stimulation de la libération d'histamine par les mastocytes locaux. L'histamine renforce la vasodilatation et la perméabilité capillaire locales.
3. Certains médiateurs des phagocytes déclenchent les systèmes *coagulant* et *anticoagulant* ce qui contribue dans un premier temps au confinement de l'inflammation et secondairement à la dissolution du caillot fibreux devenu inutile.
4. L'une des substances libérée par les neutrophiles active des protéines plasmatiques appelées *kinines* qui augmentent diverses composantes de l'inflammation. Par exemple, elles stimulent les récepteurs de la douleur et sont en partie responsables de la douleur associée à l'inflammation. Ce sont aussi de puissants facteurs chimiotactiques qui attirent les phagocytes dans la zone atteinte.
5. Les macrophages produisent des *pyrogènes endogènes* (du grec *endon*, en dedans et *genos*, naissance) qui sont responsables de la fièvre, notamment l'interleukine 1. Ceci a surtout lieu quand les microorganismes envahisseurs sont passés dans la circulation. Ces pyrogènes causent la production locale dans l'hypothalamus de messagers chimiques, appartenant à la famille des *prostaglandines*, qui agissent sur le « thermostat » de l'hypothalamus qui contrôle la température de l'organisme. Le rôle de la fièvre n'est pas clair. Qu'elle soit une manifestation aussi courante de l'inflammation fait penser qu'elle a un rôle bénéfique au cours de celle-ci. Par exemple une plus haute température stimule la phagocytose ainsi que de nombreuses activités enzymatiques intervenant dans l'inflammation et peut s'opposer à la multiplication bactérienne en augmentant le besoin de fer nécessaire à celle-ci. Il s'agit d'une question importante étant donné l'emploi répandu de médicaments qui font tomber la fièvre.
6. Stimulation de la production et de la libération dans la circulation de *neutrophiles* et de *lymphocytes*, un effet particulièrement important au cours des infections microbiennes.

Cette liste d'effets des substances chimiques produites par les phagocytes quoique incomplète, illustre bien leur complexité et leur diversité. Le rôle des phagocytes va donc bien au-delà de la simple capture et de la destruction des envahisseurs.

## RÉPARATION TISSULAIRE

Le but ultime du processus inflammatoire est d'isoler et de détruire les agresseurs et de nettoyer la région pour préparer la réparation tissulaire. Dans certains tissus, par exemple les os, la peau et le foie, les cellules saines situées autour de la zone lésée se divisent, remplacent les cellules détruites et reconstituent parfaitement le tissu. Dans les tissus incapables de régénération tels que le tissu nerveux et les muscles, les cellules perdues sont remplacées par du tissu cicatriciel. Les fibroblastes du tissu conjonc-

tif se mettent à se diviser et sécrètent de grandes quantités de collagène qui comble la région qu'occupaient les cellules détruites et forme une cicatrice (cf. p. 48). Même dans un tissu capable de régénération comme la peau, il y a formation de cicatrices quand les structures sous-jacentes et les structures annexes, comme les follicules pileux et les glandes sébacées, ont été détruites.

## ■ Les médicaments antiinflammatoires non stéroïdiens et les glucocorticoïdes s'opposent à la réponse inflammatoire



De nombreux médicaments ont des propriétés antiinflammatoires ; les plus efficaces sont les *antiinflammatoires non stéroïdiens* ou AINS (*aspirine*, *ibuprofène* et substances apparentées) et les *glucocorticoïdes* (molécules voisines du cortisol, une hormone stéroïde sécrétée par la corticosurrénale, cf. p. 554). Les AINS ont la propriété d'inhiber un enzyme catalysant la synthèse de *prostaglandines*, les médiateurs d'action locale intervenant dans la fièvre causée par les *pyrogènes endogènes*.

Les glucocorticoïdes sont les antiinflammatoires les plus puissants ; ils s'opposent à pratiquement tous les phénomènes de l'inflammation. De plus, ils dépriment la production de lymphocytes par les tissus lymphoïdes et réduisent la production d'anticorps. Ils sont utilisés pour traiter des phénomènes immunitaires indésirables comme les manifestations allergiques, (notamment l'asthme) et les manifestations inflammatoires des maladies rhumatismales. En contrepartie, ils réduisent les défenses de l'organisme contre les infections du fait qu'ils s'opposent aux phénomènes inflammatoires qui contiennent et éliminent les agressions microbiennes. Il ne faut donc pas utiliser les glucocorticoïdes à tort et à travers.

Il est temps de quitter l'inflammation et de s'intéresser à un autre participant de l'immunité innée.

## ■ L'interféron inhibe passagèrement la multiplication des virus dans la plupart des cellules

En plus de l'inflammation, un autre mécanisme de défense non spécifique est la production d'*interféron* par les cellules infectées par un virus. L'interféron est un facteur de résistance transitoire non spécifique à l'infection virale qui entrave la réplication du virus lui-même ou d'autres virus dans d'autres cellules-hôtes. Son nom lui a été donné parce qu'il « interfère » avec la réplication virale.

### ACTION ANTIVIRALE DE L'INTERFÉRON

Quand un virus infecte une cellule, son acide nucléique commande la production par la machinerie cellulaire d'interféron qui est sécrété dans le liquide extracellulaire. Une fois libéré dans le LEC, l'interféron se lie à des récepteurs spécifiques de cellules voisines ou de cellules éloignées atteintes par voie sanguine. Ces cellules sont ainsi prévenues d'avoir à se préparer contre une possible attaque virale. L'interféron n'a pas d'activité antivirale directe mais il déclenche la production par les cellules-hôtes potentielles auxquelles il est lié d'enzymes qui découpent l'ARN viral (cf. p. A-20) et inhibent la synthèse des protéines, elles aussi indispensables à la réplication du virus. Quoique les virus soient toujours capables de pénétrer dans les cellules ainsi averties et préparées à l'attaque, ils sont incapables de détourner à leur pro-



fit leurs mécanismes de synthèse de protéines ce qui empêche leur réplication (● figure 11-17).

Les enzymes inhibiteurs ainsi synthétisés dans la cellule hôte potentielle avertie restent inactifs tant qu'il n'y a pas pénétration de virus. Quand celle-ci a lieu, ils sont activés par la présence des acides nucléiques du virus. C'est parce que cette activation est nécessaire que les enzymes en question n'inhibent pas les messagers ARN et la machinerie de synthèse des protéines propres de la cellule en l'absence de pénétration de virus. Comme cette activation est passagère l'interféron est un mécanisme de défense de courte durée.

L'interféron est produit de façon non spécifique par toute cellule infectée par un virus quelconque et est capable de provoquer une résistance passagère des cellules qu'il atteint contre tout autre virus. C'est un mécanisme de défense rapide et généralisé contre les virus avant l'entrée en action plus tardive d'autres mécanismes immunitaires.

### EFFET ANTICANCÉREUX DE L'INTERFÉRON

L'interféron a un effet anticancéreux et pas seulement antiviral. Il renforce considérablement l'activité des cellules tueuses naturelles et d'un type particulier de lymphocytes, les *lymphocytes T cytotoxiques* qui attaquent et détruisent tant les cellules cancéreuses que les cellules infectées par un virus. De plus, l'interféron lui-même ralentit la division cellulaire et la croissance des tumeurs.

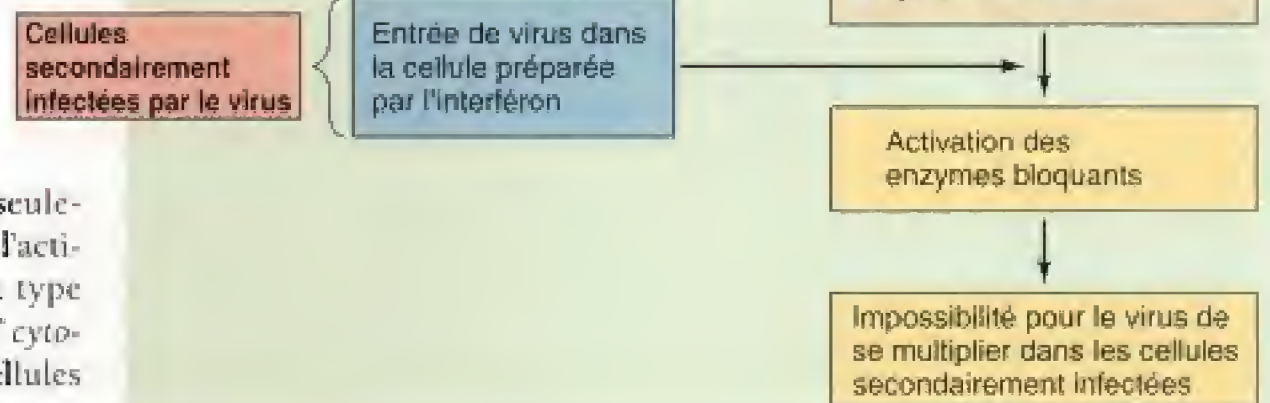
### ■ Les cellules tueuses naturelles détruisent les cellules cancéreuses et les cellules infectées par un virus dès leur première rencontre

Les *cellules tueuses naturelles* sont des cellules de type lymphocytaire qui détruisent de façon non spécifique en lysant leur membrane plasmique les cellules infectées par un virus et les cellules cancéreuses dès leur première rencontre avec elles. Leur mode d'action et leurs cibles de prédilection sont les mêmes que ceux des lymphocytes T cytotoxiques, mais ces derniers s'attaquent uniquement aux cellules cancéreuses et aux cellules infectées par un virus auxquelles ils ont été exposés antérieurement. De plus, il faut un certain délai après la rencontre pour que les lymphocytes T cytotoxiques deviennent matures et soient en mesure de lancer leur assaut mortel. Les cellules tueuses naturelles sont un moyen de défense immédiat avant que les lymphocytes T cytotoxiques ne soient en mesure d'intervenir.

### ■ Le système du complément perfore la membrane des microorganismes

Le système du complément est un autre moyen de défense non spécifique contre les microorganismes envahisseurs. Il peut aussi être mis en action de deux façons :

- par des chaînes de sucres qui sont présentes sur la membrane des microorganismes et n'existent pas sur les cellules humaines.
- par des anticorps contre un agent étranger ; il fait alors partie de la défense immunitaire spécifique.



● FIGURE 11-17

Mécanisme de prévention de la réplication virale par l'interféron. L'interféron libéré par des cellules infectées par des virus se fixe à d'autres cellules non infectées de l'hôte et y déclenche la production d'enzymes capables de bloquer la réplication virale. Ces enzymes, produits sous forme inactive, sont activés si un virus infecte secondairement ces cellules ainsi préparées.

Le nom de *complément* provient du fait que ce système est complémentaire de l'activité des anticorps ; c'est en effet le premier dispositif de destruction de cellules étrangères activé par des anticorps. Il le fait en formant des complexes d'attaque membranaire qui perforent la membrane des cellules qui en sont victimes. En plus de cet effet direct contre un agresseur, la puissante cascade du complément renforce d'autres phénomènes généraux de l'inflammation.

### FORMATION DU COMPLEXE D'ATTAQUE MEMBRANAIRE

Au même titre que le système de coagulation et que le système anticoagulant, le système du complément est constitué de protéines plasmatiques produites par le foie et circulant dans le sang sous forme inactive. Une fois que le premier constituant, C1, a été activé, il active à son tour le constituant suivant, C2, et ainsi de suite au cours d'une cascade de réactions d'activation. Les cinq derniers constituants, C5 à C9, forment un gros complexe de protéines en forme de beignet, le *complexe d'attaque mem-*



**branaire (CAM)** qui attaque la membrane microbienne des microorganismes en s'y incorporant de façon à y créer un pore (● figure 11-18). Cette technique d'emporte-pièce rend la membrane très poreuse et l'entrée par osmose de l'eau dans la cellule victime la fait gonfler et éclater. La lyse par le système du complément est le principal mode de destruction des microbes autre que la phagocytose.

### RENFORCEMENT DE L'INFLAMMATION

À la différence des autres systèmes en cascade dont les constituants ont comme seul rôle l'activation du précurseur suivant dans la cascade, plusieurs protéines activées du complément ont une activité propre importante. En plus de la destruction de cellules étrangères par le complexe d'attaque membranaire, certains constituants du complément amplifient la réponse inflammatoire de plusieurs façons :

- En agissant comme des *facteurs chimiotactiques* qui guident et attirent des phagocytes professionnels là où ils sont activés (c'est-à-dire là où a lieu l'agression microbienne)
- En agissant comme des *opsonines* se liant aux microbes et promouvant leur phagocytose.
- En favorisant la *vasodilatation* et la *perméabilité vasculaire* ce qui contribue à l'augmentation du débit sanguin local.
- En stimulant la *libération d'histamine* par les mastocytes voisins ce qui renforce les phénomènes vasculaires de l'inflammation.
- En activant des *kinines* ce qui contribue à renforcer les phénomènes inflammatoires

Certaines des protéines du complément activées sont très instables. De ce fait, elles sont uniquement capables de faire pro-

gresser la cascade au voisinage même de leur lieu d'activation de sorte que l'attaque par le CAM est confinée à la membrane du microbe qui a été le facteur déclenchant de la cascade. Les cellules voisines sont donc à l'abri de la destruction.

Ainsi s'achève la discussion de l'immunité naturelle ; nous allons nous intéresser maintenant à l'immunité acquise.

## IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE : GÉNÉRALITÉS

Une réponse immunitaire spécifique est une défense sélective visant à réduire ou à neutraliser un agresseur particulier et à laquelle l'organisme a été préparé par un contact antérieur avec celui-ci.

### ■ Les réponses immunitaires spécifiques comportent l'immunité par anticorps et l'immunité cellulaire

Il y a deux catégories de réponses immunitaires : l'**immunité humorale** due à des anticorps produits par les *plasmocytes* issus de lymphocytes B et l'**immunité cellulaire** reposant sur la production de lymphocytes T activés qui attaquent directement les cellules indésirables.

Les lymphocytes sont capables de reconnaître de façon spécifique une variété infinie de matériaux étrangers et de cellules cancéreuses et de se défendre contre eux. Les modalités de la reconnaissance et des réponses des lymphocytes B et T sont différentes. En règle générale, les lymphocytes B reconnaissent des agresseurs étrangers extracellulaires comme les microbes et leurs toxines ainsi que quelques virus et les combattent en sécrétant des anticorps dirigés spécifiquement contre eux. Les cellules T sont spécialisées dans la reconnaissance et la destruction de cellules déviantes de l'organisme comme les cellules cancéreuses et les cellules infectées par un virus.

### ORIGINE DES LYMPHOCYTES B ET T

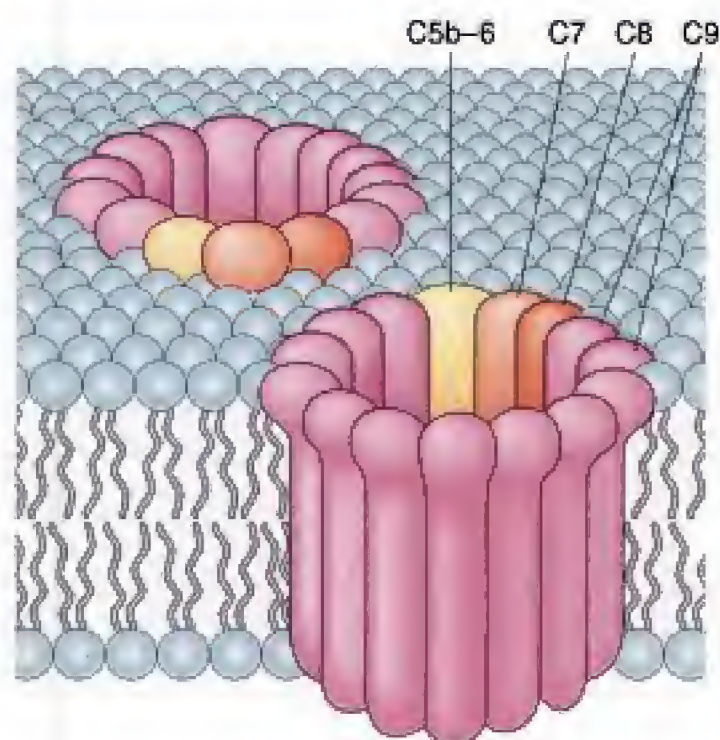
Les deux variétés de lymphocytes, comme toutes les cellules sanguines, ont comme précurseur commun les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse. L'orientation ultérieure vers les lymphocytes B ou T dépend du lieu de différenciation et de maturation des cellules souches de la lignée (● figure 11-19). La différenciation et la maturation des lymphocytes B ont lieu dans la moelle osseuse. Pendant la vie fœtale et la première enfance, certains lymphocytes immatures quittent la moelle osseuse et gagnent par voie sanguine le thymus où ils deviennent les lymphocytes T (leur nom vient du lieu de leur maturation). Le thymus est un organe lymphoïde situé à la partie haute, antérieure et médiane de la cavité thoracique, au-dessus du cœur et entre les deux poumons (● figure 11-13, p. 328).

Une fois passés dans le sang en provenance du thymus ou de la moelle, les cellules B et T matures s'installent dans les tissus lymphoïdes périphériques où ils établissent des colonies. Sous l'effet de stimulations appropriées, ils se divisent en de nouvelles générations de lymphocytes B et T selon leur origine. Au-delà de la première enfance la majorité des nouveaux lymphocytes provient des colonies de lymphocytes périphériques plutôt que de la moelle.

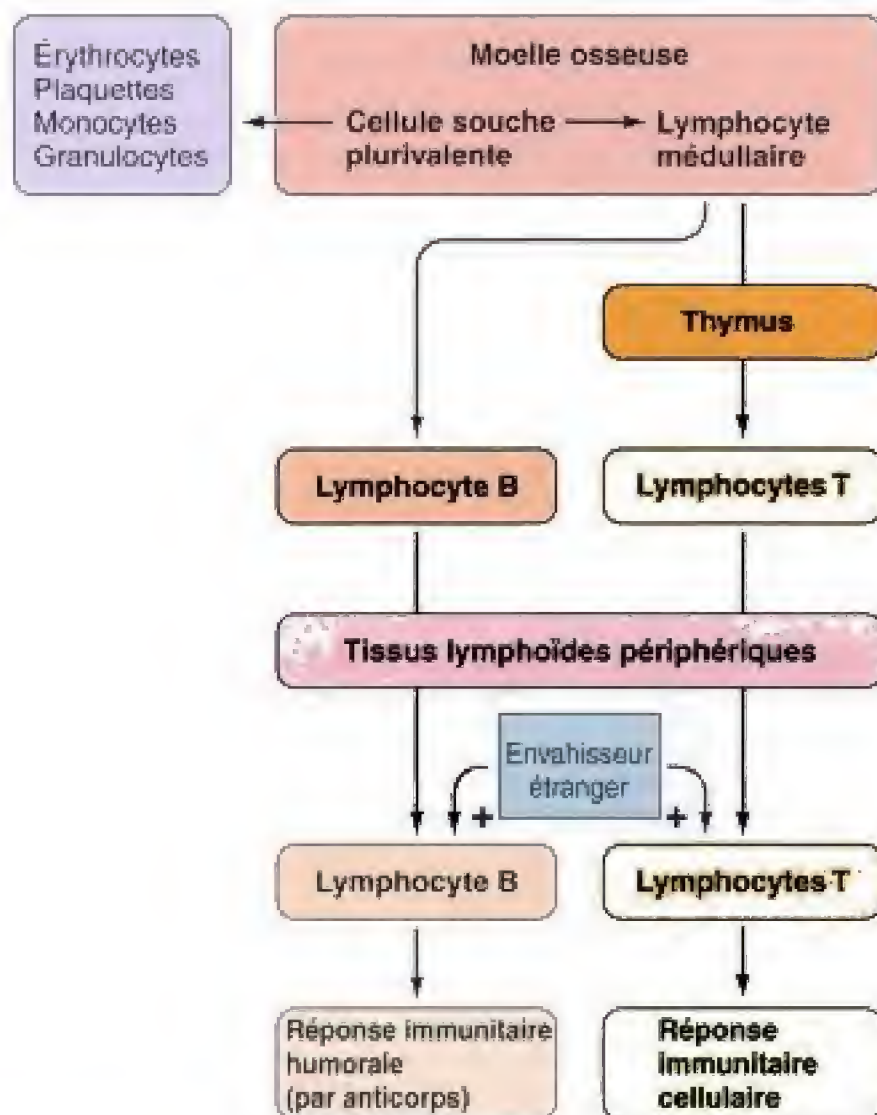
On estime qu'il y a mille milliards de lymphocytes dans l'organisme, qui agglomérés occuperaient un volume comparable à celui du cerveau ou du foie. À chaque instant, la grande majo-

### ● FIGURE 11-18

**Complexe d'attaque membranaire du complément.** Les protéines du complément activées, C5, C6, C7 et C8 se réunissent à plusieurs molécules C9 pour forer un pore dans la membrane cellulaire de la cellule cible. La fuite secondaire de matériel cellulaire mène à la destruction de la cellule.  
(Source: Adaptation d'une figure tirée de Dana Burns-Pizer in "How Killer Cells Kill," by John Ding-E Young and Zanvil A. Cohn. Copyright ©1988 Scientific American, Scientific American, Inc. Tous droits réservés.)







● FIGURE 11-19

**Origine des lymphocytes B et T.** Les lymphocytes B proviennent de lymphocytes dont la maturation et la différenciation ont pris place dans la moelle, tandis que les lymphocytes T proviennent de lymphocytes produits initialement dans la moelle mais dont la maturation et la différenciation ont lieu dans le thymus. La production ultérieure de nouveaux lymphocytes B et T a lieu dans les colonies de cellules B et T des tissus lymphoïdes périphériques.

rité des lymphocytes se trouve dans les tissus lymphoïdes, mais les cellules B et T exercent leur rôle de surveillants en circulant continuellement dans le sang et la lymphe entre les tissus lymphoïdes et les tissus.

### RÔLE DE LA THYMOSINE

L'essentiel de la migration et de la différenciation des lymphocytes T a lieu tôt au cours du développement et le thymus perd de l'importance et s'atrophie progressivement quand le sujet avance en âge. Cependant, il contribue à produire une hormone importante pour l'entretien de la lignée T, la thymosine. La thymosine augmente la prolifération des lymphocytes T dans les tissus lymphoïdes périphériques et augmente les capacités immunitaires de ces lymphocytes. On a montré récemment que la production de thymosine diminue après 30 ou 40 ans ce qui serait un facteur du vieillissement. Une hypothèse est que la diminution des compétences de la lignée de lymphocytes T pourrait avoir un lien avec la susceptibilité accrue des sujets âgés au cancer et aux infections virales. Les lymphocytes T ont en effet un rôle essentiel dans la défense contre ces affections.

## ■ Un antigène provoque une réponse immunitaire dirigée contre lui-même

Les cellules B et T doivent être en mesure de reconnaître comme étrangers à l'organisme les cellules et les matériaux indésirables à détruire ou à neutraliser. C'est la présence d'antigènes qui permet au lymphocyte de faire cette distinction nécessaire. Un **antigène** est une molécule particulière, grosse et complexe qui déclenche une réponse immunitaire contre elle-même quand elle pénètre dans l'organisme. En général, plus une molécule est complexe plus elle comporte de motifs antigéniques. Les protéines étrangères sont les plus courants des antigènes. Un antigène peut être une molécule isolée, comme une toxine bactérienne, ou faire partie d'une structure multimoléculaire complexe, comme les antigènes de surface d'un microorganisme.

De nombreuses molécules organiques de petit poids moléculaire, qui ne sont pas antigéniques par elles-mêmes, le deviennent quand elles sont liées à des protéines de l'organisme. Ces petites molécules portent le nom d'haptènes.

Des anticorps contre le complexe haptène-protéine sont capables de réagir contre l'haptène si celui-ci pénètre à nouveau dans l'organisme. Certains médicaments, notamment la pénicilline, certains cosmétiques et certains produits chimiques industriels courants sont des exemples d'haptènes qui sont normalement inoffensifs mais peuvent être à l'origine de réactions immunitaires inappropriées, connues sous le nom d'allergie, chez des individus sensibilisés (et probablement porteurs d'une prédisposition d'origine génétique complexe et mal élucidée, NdT).

Étudions d'abord la réponse des cellules B puis celle des cellules T à leur cible antigénique.

## LYMPHOCYTES B ET IMMUNITÉ HUMORALE

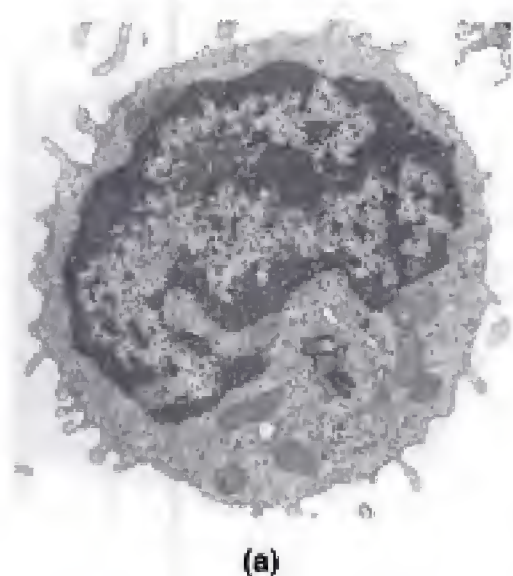
La surface de chaque lymphocyte B et T est porteuse de récepteurs à un type particulier des innombrables antigènes potentiels. Un lymphocyte particulier n'est capable de reconnaître qu'un seul antigène. Ceci est différent des TLRs qui reconnaissent les marqueurs génériques caractéristiques de toutes les bactéries. De plus, les lymphocytes ne sont pas capables de répondre directement à un antigène ; celui-ci doit lui être présenté par une *cellule présentatrice d'antigène* comme cela sera décrit plus loin.

### ■ Les antigènes stimulent la conversion des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps

La liaison de l'antigène provoque la différenciation de la plupart des cellules B en *plasmocytes* tandis que les autres deviennent des *lymphocytes à mémoire* quiescents. Un **plasmocyte** produit des **anticorps** qui se lient à l'antigène particulier responsable de son activation. Durant la différenciation en plasmocyte, le réticulum endoplasmique granuleux, siège de la synthèse des protéines, se développe considérablement et la taille de la cellule augmente (● figure 11-20). Le plasmocyte est devenu une véritable usine de fabrication de protéines, produisant jusqu'à 2 000 molécules d'anticorps par seconde. Cette tâche est prioritaire au point que les plasmocytes ne sont plus capables de synthétiser les protéines



**Lymphocyte B quiescent**



**Plasmocyte**



Réticulum  
endoplasmique

● **FIGURE 11-20**

**Cellule B inactive et plasmocyte.** Aspect en microscopie électronique a) d'un lymphocyte B quiescent ou petit lymphocyte et b) d'un plasmocyte qui est une cellule B activée. Le plasmocyte a un réticulum granuleux abondant et plein de molécules d'anticorps.

À l'opposé de la variabilité du Fab, la tige de tous les anticorps d'une même classe d'immunoglobulines est identique. C'est le **fragment constant (Fc)** qui porte des sites de liaison particuliers à d'autres acteurs de la réponse immunitaire et différents entre les classes d'anticorps. La distinction en cinq classes des immunoglobulines repose sur les différences de la région constante. Par exemple celle des IgG activées par la liaison d'un antigène à leur site Fab, se lie à des cellules phagocytaires et a le rôle d'une opsonine qui facilite la phagocytose. Par contre la région constante des IgE se lie aux basophiles et aux mastocytes et, en cas de liaison d'un antigène, déclenche la libération par ces cellules d'histamine et d'autres médiateurs chimiques responsables des manifestations allergiques.

Dr. Doretha Zucker-Franklin, New York University Medical Center

(b)

nécessaires à leur survie ; ils meurent donc après cinq à sept jours d'existence productive.

Les anticorps sont sécrétés dans le sang ou la lymphe selon le lieu où se trouvent les plasmocytes activés ; finalement tous les anticorps aboutissent dans le sang où ils constituent les **immunoglobulines** ou **gammaglobulines**.

Il y a cinq grandes classes d'anticorps en fonction de leur structure et de leur activité biologique. Par exemple les immunoglobulines G, IgG, sont responsables de la plupart des réponses immunitaires contre les bactéries et contre quelques virus, alors que les IgE sont responsables des manifestations allergiques communes telles que le rhume des foins, l'asthme et l'urticaire et participent à la défense contre les parasites. Il faut bien réaliser que cette classification est fondée sur la structure et la fonction des anticorps. Bien entendu, dans chaque catégorie, il y a une multitude d'anticorps différents dont chacun est capable de se lier avec un antigène ou un site (ou motif) antigénique particulier.

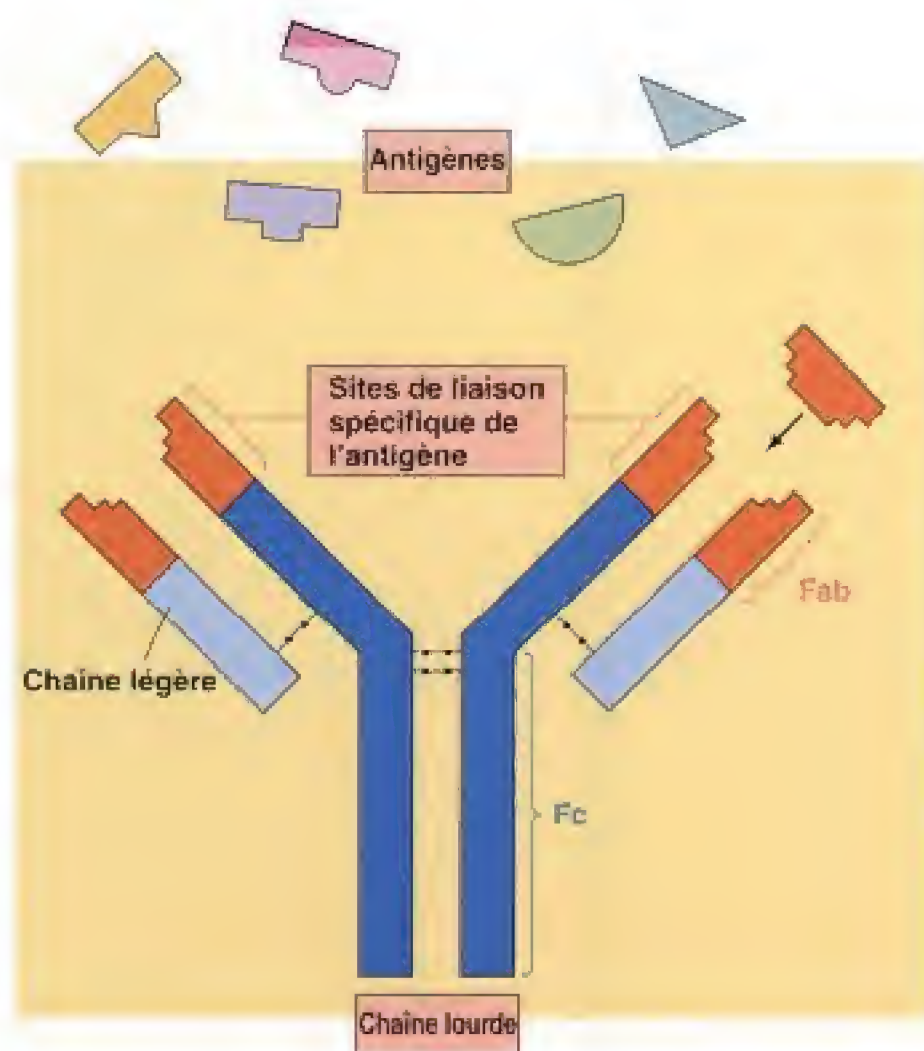
### ■ Les anticorps ont la forme d'un Y et sont classés en fonction des propriétés de leur tige

La molécule des cinq classes d'anticorps a la forme d'un Y (● figure 11-21). L'extrémité des bras de l'Y est variable ; c'est le **site de liaison** à l'antigène qui confère à l'anticorps sa **spécificité**. La tige de l'Y est responsable des **propriétés fonctionnelles** de l'anticorps, c'est-à-dire de son devenir une fois qu'il est lié à l'antigène.

Un anticorps porte deux sites de liaison identiques à l'antigène, un à l'extrémité de chaque bras de l'Y. Le **fragment de liaison** à l'antigène (Fab, pour *Antigen Binding Fragment*), caractéristique de chaque anticorps ne peut se lier qu'à un motif antigénique donné, un peu comme une clé dans une serrure. C'est à l'énorme variabilité des Fab qu'est due la multitude d'anticorps différents capables de se lier à des millions d'antigènes de façon spécifique.

● **FIGURE 11-21**

**Structure d'un anticorps.** La molécule a la forme d'un Y. Elle peut se lier seulement aux antigènes spécifiques qui s'adaptent aux sites de liaison de l'antigène (Fab) situés à l'extrémité des chaînes lourdes et des chaînes légères reliées entre elles par des ponts disulfure. La tige de l'anticorps forme le **fragment Fc** et se lie à différents participants à l'immunité humorale selon la classe de l'anticorps.





## ■ Les anticorps amplifient fortement les réponses immunologiques innées pour faciliter la destruction des antigènes

Les immunoglobulines liées à un antigène ne détruisent pas par elles-mêmes les matériaux indésirables. Leur rôle est double : opposer un obstacle physique aux antigènes et amplifier les réponses immunitaires non spécifiques (● figure 11-22).

### NEUTRALISATION ET AGGLUTINATION

Les anticorps peuvent former un obstacle physique pour s'opposer au rôle néfaste de certains antigènes. C'est, par exemple, en se liant à des toxines bactériennes qu'ils les empêchent d'exercer des effets néfastes sur les cellules sensibles. Ce processus est appelé **neutralisation**. Parfois, plusieurs molécules d'anticorps se lient à de nombreuses molécules d'antigène formant des complexes antigène-anticorps. On appelle **agglutination** la formation par ce processus de grappes de cellules étrangères telles que des bactéries ou des érythrocytes incompatibles. Quand le complexe antigène-anticorps comporte des antigènes solubles, tels que la toxine tétanique, le réseau formé peut grossir au point de ne plus pouvoir rester en solution et de précipiter (On appelle **précipitation** le processus par lequel un corps insoluble prend naissance dans une solution). Dans l'organisme ces moyens physiques n'ont pas un rôle protecteur très important contre les agents étrangers.



Cependant la tendance de certains antigènes à former de volumineux agrégats ou à précipiter en présence d'anticorps spécifiques est utile pour détecter au laboratoire la présence d'anticorps ou d'antigènes. Par exemple, un test de grossesse répandu repose sur ce principe pour détecter la présence dans l'urine d'une hormone sécrétée peu de temps après la conception.

### AMPLIFICATION DES RÉPONSES IMMUNOLOGIQUES INNÉES

Le rôle essentiel des anticorps est d'amplifier fortement les réponses immunitaires non spécifiques déclenchées par l'agresseur. Les matériaux étrangers reconnus et marqués par les anticorps sont désignés comme des cibles à détruire au système du complément, aux phagocytes et aux cellules tueuses dont ils renforcent l'action comme suit :

1. **Activation du système du complément.** Quand un antigène approprié se lie à un anticorps, des récepteurs du fragment constant (tige) de l'anticorps se lient au premier constituant (C1) du système du complément et l'activent. Ceci met en route la cascade de réactions menant à la formation de complexes d'attaque membranaire dirigés spécifiquement contre les cellules dont la membrane porte l'antigène qui a déclenché la production de l'anticorps en cause. De fait les anticorps sont les activateurs les plus puissants du système du complément. L'attaque de nature biochimique de la membrane de l'envahisseur, qui en résulte, est le plus important des mécanismes de protection par les anticorps. C'est toujours le même système du complément qui est activé quel que soit l'antigène en cause. Quoique la liaison de l'antigène et de l'anticorps soit très spécifique, la réponse finale, qui est déterminée par la région constante de l'anticorps, est toujours la même quel que soit celui-ci dans la même classe d'immunoglobulines, par exemple toutes les IgG activent le même système du complément.

2. **Renforcement de la phagocytose.** Certains anticorps, notamment des IgG, agissent comme des opsonines. Le fragment constant de l'anticorps se lie à un récepteur de surface du phagocyte et promeut la phagocytose de la victime porteuse de l'antigène spécifique lié à l'anticorps.

3. **Stimulation de cellules tueuses.** La liaison à l'anticorps de l'antigène peut promouvoir l'attaque de la cellule qui en est porteuse par un lymphocyte tueur. Ces lymphocytes tueurs sont semblables aux cellules tueuses naturelles à ceci près qu'il faut que les cellules cibles soient porteuses d'anticorps pour qu'ils puissent les détruire en causant la lyse de leur membrane. Les lymphocytes tueurs ont des récepteurs pour le fragment constant des anticorps.

C'est par ces différents moyens que les anticorps, qui ne peuvent pas détruire par eux-mêmes les microorganismes et d'autres matériaux indésirables, entraînent la destruction des antigènes auxquels ils sont liés en amplifiant les mécanismes de défense non spécifiques.

### MALADIE DES COMPLEXES IMMUNS



Il peut arriver qu'une réponse antigène-anticorps entraîne des lésions de cellules normales et pas seulement des cellules étrangères. Normalement les complexes antigène-anticorps formés contre un agresseur étranger sont phagocytés après avoir stimulé les défenses non spécifiques. Toutefois, si la production de tels complexes est continue, les phagocytes peuvent être débordés et incapables d'éliminer tous ceux qui sont formés. Les complexes antigène-anticorps laissés pour compte continuent à activer le système du complément entre autres choses. L'activation excessive de ce système et d'autres éléments de l'inflammation peut dépasser son but et exercer des effets délétères sur des cellules normales et non plus seulement sur les cellules indésirables. En outre cette activité destructrice peut s'étendre à distance du site initial de l'inflammation. Les complexes immuns sont charriés par la circulation et peuvent se déposer dans les petits vaisseaux des reins, des articulations, du cerveau, de la peau, etc. où ils entraînent des réactions inflammatoires secondaires et des lésions tissulaires. C'est ce que l'on appelle la **maladie des complexes immuns** qui est une complication possible d'affections bactériennes, virales ou parasitaires.

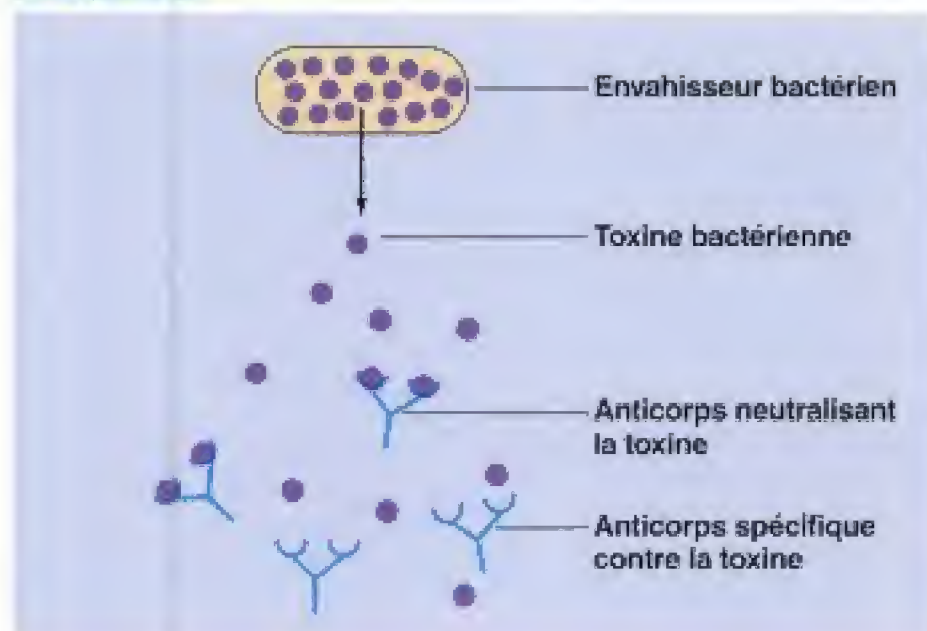
De façon plus insidieuse, la maladie des complexes immuns peut être due à la production d'anticorps dirigés de façon erronée contre des protéines du « soi » (protéines synthétisées par le sujet lui-même). Ceci est probablement l'un des facteurs responsables des lésions articulaires destructrices de la **polyarthrite rhumatoïdale**.

### ■ La sélection clonale rend compte de la spécificité de la production d'anticorps

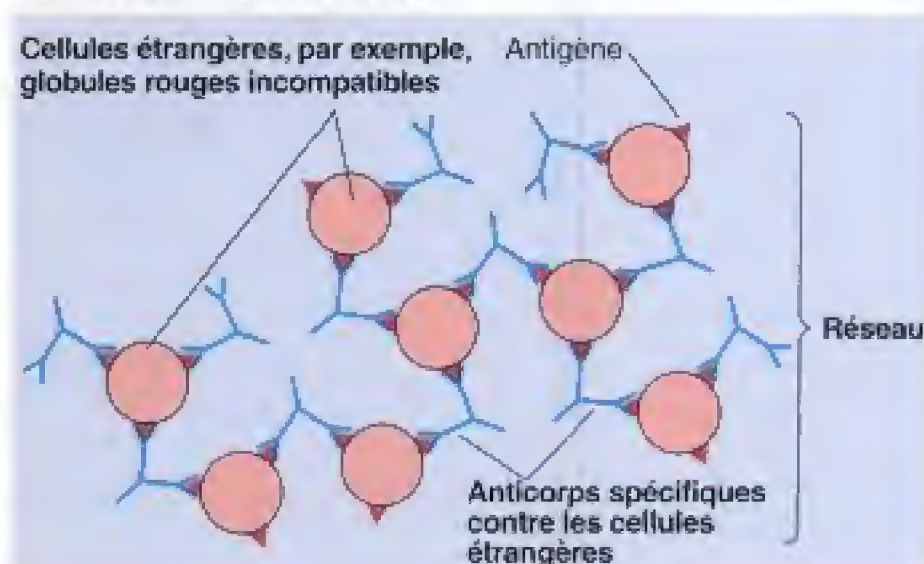
Au cours de l'existence, un individu rencontre un nombre considérable de molécules étrangères. Mais chaque lymphocyte B est programmé pour répondre à un seul de ces millions d'antigènes possibles. Les autres antigènes ne peuvent pas se lier aux mêmes cellules B et leur faire sécréter des anticorps différents. La surprenante implication de ce qui précède est qu'il y a dans l'organisme des millions de lymphocytes B programmés de sorte qu'il y en a au moins un capable de reconnaître n'importe quel antigène y compris des molécules synthétiques qui n'existent pas



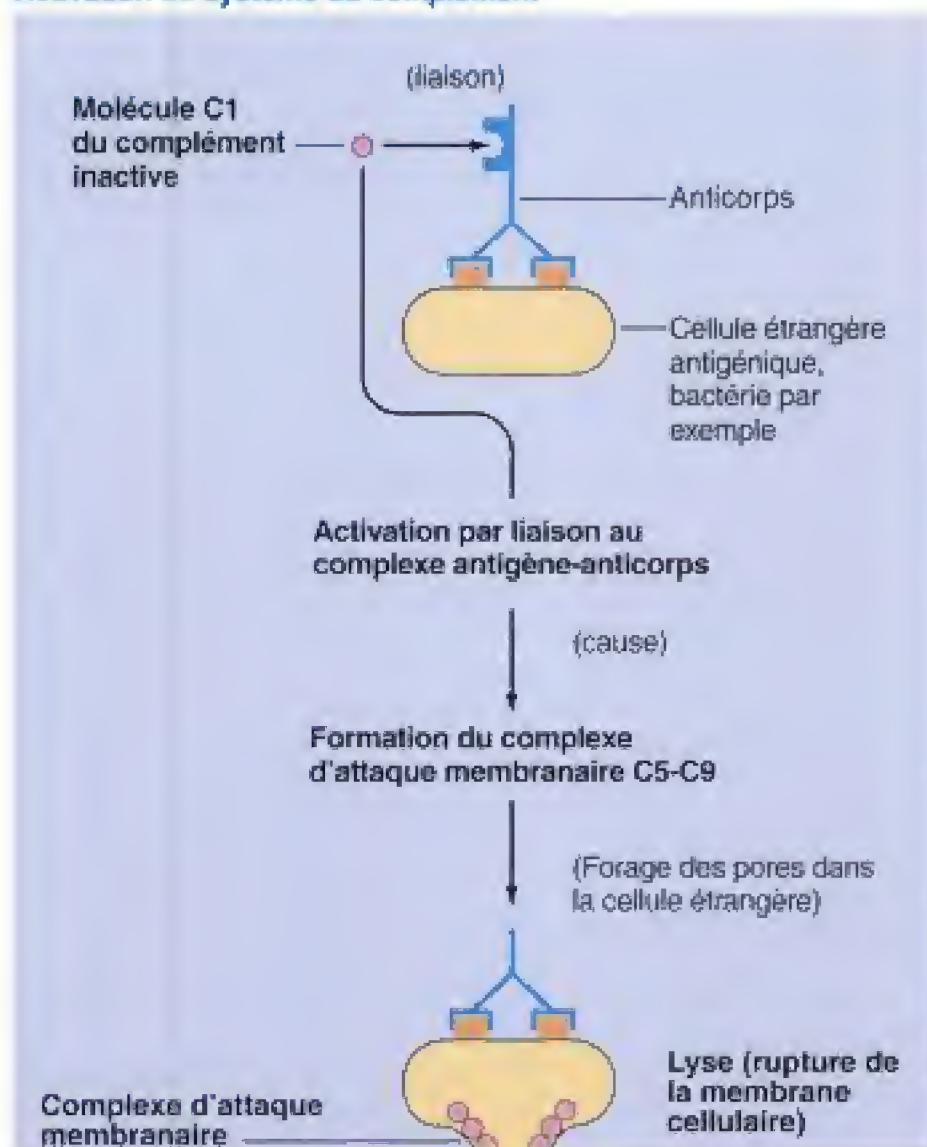
### Neutralisation



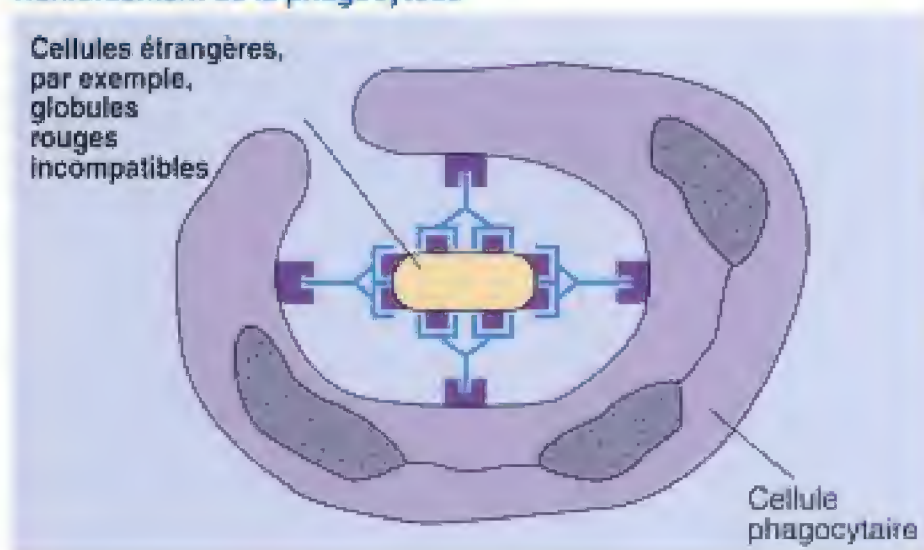
### Agglutination des cellules antigéniques et précipitation au cas où le complexe antigène-anticorps est trop important pour rester en solution



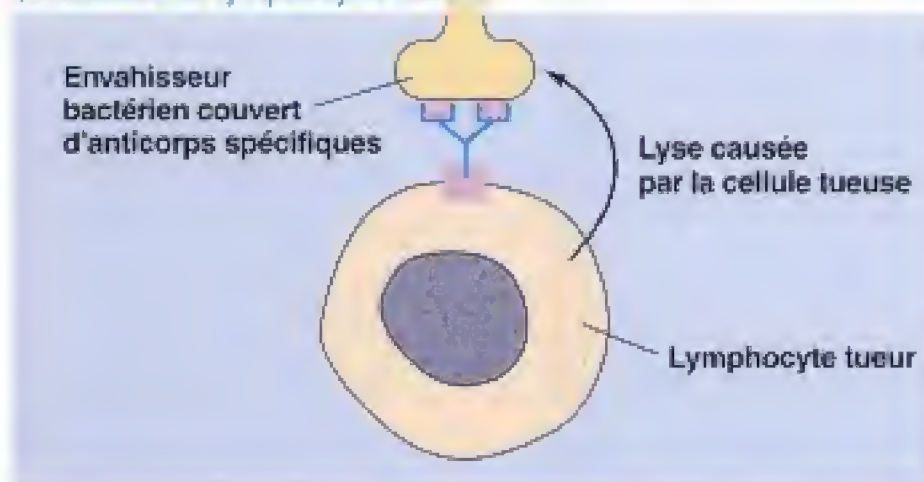
### Activation du système du complément



### Renforcement de la phagocytose



### Stimulation de lymphocytes tueurs



Les différents composants ne sont pas tous représentés à la même échelle.

### ● FIGURE 11-22

**Comment les anticorps éliminent-ils les envahisseurs microbiens ?** Les anticorps s'opposent physiquement aux antigènes par (1) la neutralisation, (2) l'agglutination et la précipitation. Les anticorps amplifient l'immunité naturelle en (1) activant le système du complément, (2) en stimulant la phagocytose en tant qu'opsonines et (3) en stimulant les cellules tueuses.

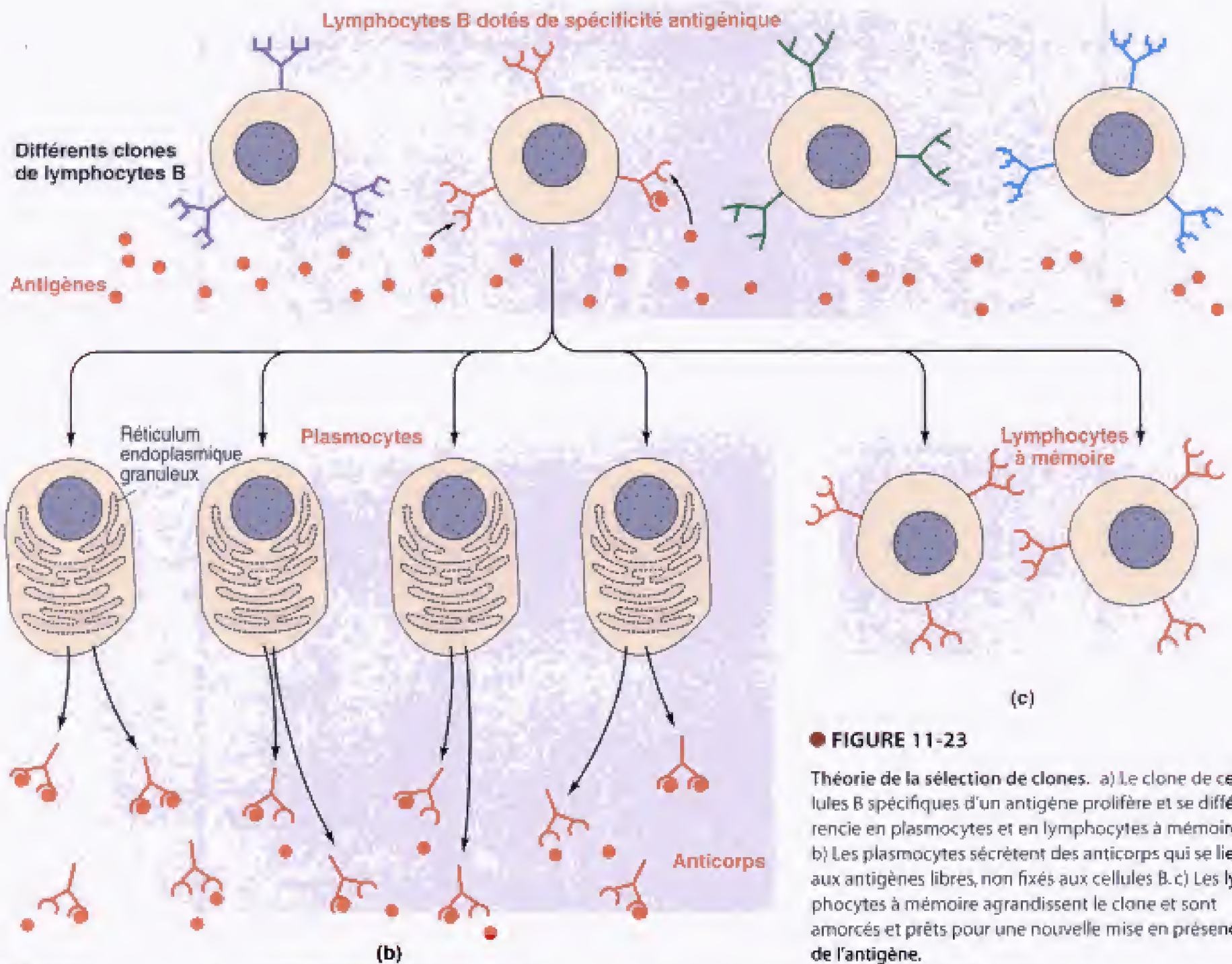
dans la nature. La théorie de la sélection clonale explique comment un lymphocyte est assorti à son antigène.

La théorie initiale était que les anticorps étaient produits sur mesure à la suite de l'entrée d'un antigène étranger dans l'orga-

nisme. Actuellement la théorie couramment acceptée est celle de la sélection clonale selon laquelle les différents lymphocytes B acquièrent durant la vie foetale la capacité de synthétiser des anticorps contre un antigène particulier avant même de l'avoir



(a)



● FIGURE 11-23

**Théorie de la sélection de clones.** a) Le clone de cellules B spécifiques d'un antigène prolifère et se différencie en plasmocytes et en lymphocytes à mémoire. b) Les plasmocytes sécrètent des anticorps qui se lient aux antigènes libres, non fixés aux cellules B. c) Les lymphocytes à mémoire agrandissent le clone et sont amorcés et prêts pour une nouvelle mise en présence de l'antigène.

### ■ Un clone donné donne naissance à des plasmocytes actifs et à des cellules à mémoire dormantes

rencontré. Tout descendant du lymphocyte ancestral appartient à un clone, c'est-à-dire à une famille de cellules identiques toutes capables de produire le même anticorps spécifique et seulement celui-ci. Les cellules B sont quiescentes, ne se divisant pas et ne sécrétant pas d'anticorps tant qu'elles n'entrent pas en contact avec l'antigène approprié. Si l'antigène pénètre dans l'organisme, il active le clone particulier des lymphocytes B portant des récepteurs spécifiques de cet antigène (● figure 11-23).

Les premiers anticorps produits par une cellule B jeune sont insérés dans la membrane plasmique plutôt que sécrétés. Ils servent de récepteur de l'antigène spécifique faisant si l'on peut dire office « d'enseigne » pour le type d'anticorps que la cellule est capable de produire. La liaison de l'antigène adéquat à ces récepteurs équivaut à « placer une commande » de fabrication et de sécrétion de grandes quantités de l'anticorps.

La liaison de l'antigène entraîne la multiplication du clone et la différenciation de deux types de cellules, les plasmocytes et les lymphocytes à mémoire. La plupart des descendants deviennent des plasmocytes qui produisent en abondance des anticorps sur mesure ayant les mêmes sites de liaison à l'antigène que les récepteurs de surface. Dans le sang, les anticorps circulants se lient à des antigènes libres (qui ne sont pas liés à des lymphocytes) faisant d'eux des cibles vouées à la destruction par le système du complément, par phagocytose ou par d'autres moyens.

Tous les lymphocytes B nouvellement produits par le clone activé de façon spécifique ne deviennent pas des plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Un petit nombre d'entre eux devient des **lymphocytes à mémoire** qui ne participent pas à la réponse immunitaire en cours mais restent quiescents et augmentent le clone. Au cas où le sujet rencontrerait à nouveau le même antigène, ces cellules à mémoire sont sur le qui-vive et sont prêtes à



intervenir plus rapidement que les lymphocytes originels du clone.

Bien que chaque individu possède initialement le même pool de clones, le pool s'adapte progressivement de façon à répondre plus efficacement à l'environnement antigénique particulier du sujet. Les clones spécifiques d'un antigène auquel le sujet n'est jamais exposé restent dormants pendant toute l'existence tandis que ceux spécifiques d'antigènes de son environnement prospèrent et sont renforcés par des lymphocytes à mémoire.

## RÉPONSES PRIMAIRE ET SECONDAIRE

À la suite du contact initial avec un antigène microbien, il y a un délai de quelques jours avant que les plasmocytes ne soient différenciés et que commence la production des anticorps qui n'atteindra son maximum que deux semaines plus tard environ (● figure 11-24). C'est la réponse primaire. Les symptômes caractéristiques de l'infection par le microbe en cause persistent jusqu'à ce qu'il soit éliminé par la réponse immunitaire ou que l'individu infecté meure. Une fois le pic atteint, la concentration d'anticorps baisse progressivement. En cas de contact ultérieur avec le même antigène, les cellules à mémoire, dont la durée de vie est longue, déclenchent une réponse secondaire plus forte et plus durable que la réponse primaire. Cette réponse secondaire est souvent adéquate pour prévenir ou atténuer une infection en cas de nouvelle agression par le même microbe. Ceci est la base de l'immunité au long cours contre une maladie contractée antérieurement.

La rencontre initiale avec l'antigène responsable de la formation de lymphocytes à mémoire peut avoir lieu en contractant une maladie ou en étant vacciné contre elle (● figure 11-25). La vaccination consiste à exposer de propos délibéré un sujet au germe pathogène préalablement privé de sa virulence (ou capacité de causer une maladie) mais ayant gardé sa capacité antigé-

nique, c'est-à-dire étant toujours capable de susciter la production d'anticorps dirigés contre lui (pour en savoir plus sur les débuts de la vaccination, voir l'encadré ■ En plus de l'essentiel, p. 343).

Toutes les maladies infectieuses, par exemple l'angine à streptocoque, ne causent pas la production de cellules à mémoire. L'évolution et la gravité de l'affection sont les mêmes chaque fois que l'individu est réinfecté par un microbe dont le système immunitaire n'a pas gardé le souvenir, quel que soit le nombre d'infections antérieures.

## ■ Les groupes sanguins sont une variété d'immunité naturelle

On a longtemps cru que certains anticorps étaient produits spontanément. Les anticorps des groupes sanguins sont l'exemple classique de ces anticorps dits « naturels » quoique l'immunité naturelle soit un cas particulier d'immunité acquise. Voyons comment.

### GROUPES SANGUINS ABO

La membrane plasmique des érythrocytes humains comporte des antigènes différents selon le groupe sanguin. Les principaux groupes sont ceux du système ABO. Dans le groupe A, les érythrocytes portent l'antigène A, dans le groupe B ils portent l'antigène B, dans le groupe AB ils portent les deux antigènes A et B et dans le groupe O ils ne portent aucun des deux.

Des anticorps contre les antigènes qui n'existent pas sur les érythrocytes de l'individu commencent à apparaître quand l'individu atteint environ six mois. Grâce à cela les sujets du groupe A ont des anticorps anti B, ceux du groupe B des anticorps anti A, ceux du groupe AB n'en ont aucun et ceux du groupe O ont à la fois les anticorps anti A et anti B. A priori, on pourrait imaginer qu'il y aurait production d'anticorps contre les antigènes A et B

seulement si des érythrocytes porteurs de l'antigène étranger avaient été introduits dans l'organisme. Or de grandes quantités de ces anticorps sont présentes dans le plasma d'individus qui n'ont jamais reçu de sang étranger. C'est pour cette raison qu'ils ont été considérés comme des anticorps naturels, c'est à dire des anticorps produits sans qu'il y ait eu rencontre préalable avec l'antigène. On sait actuellement qu'il y a en réalité contact dès le plus jeune âge avec des antigènes portés par des bactéries intestinales banales et mimant les antigènes A et B. Il se trouve que les anticorps produits contre ces antigènes réagissent aussi avec les antigènes très similaires des groupes sanguins et ceci même dès le premier contact avec l'un d'eux.

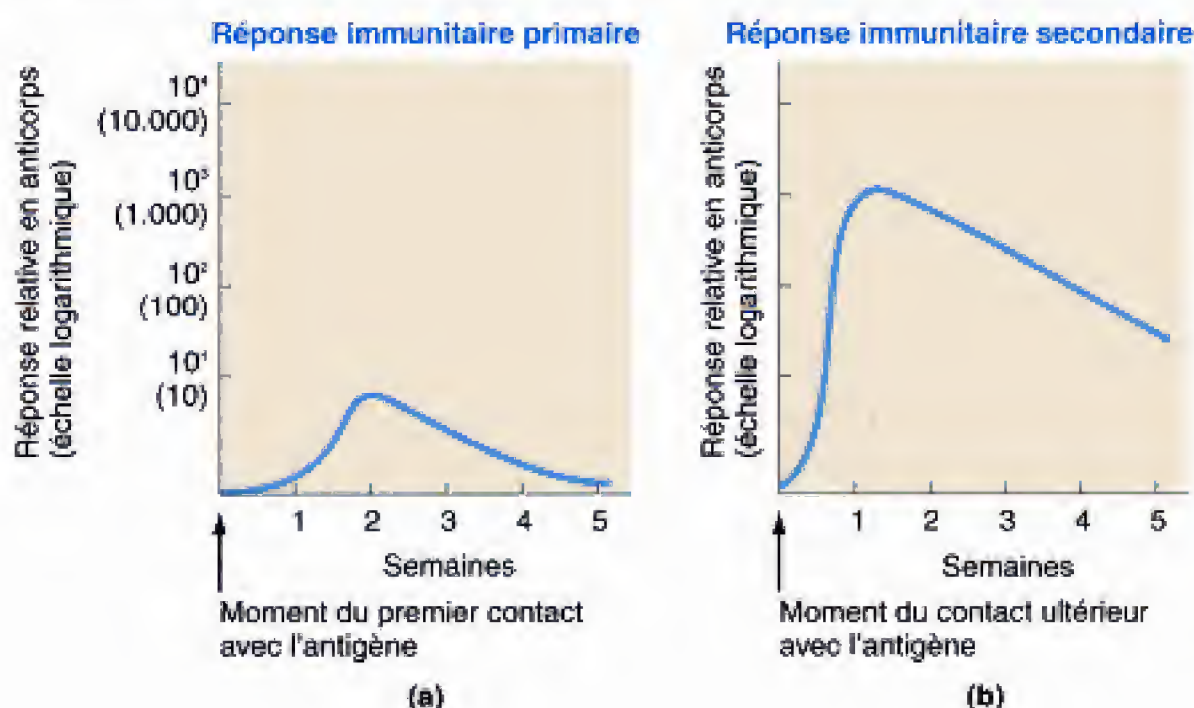
### ACCIDENT POST-TRANSFUSIONNEL



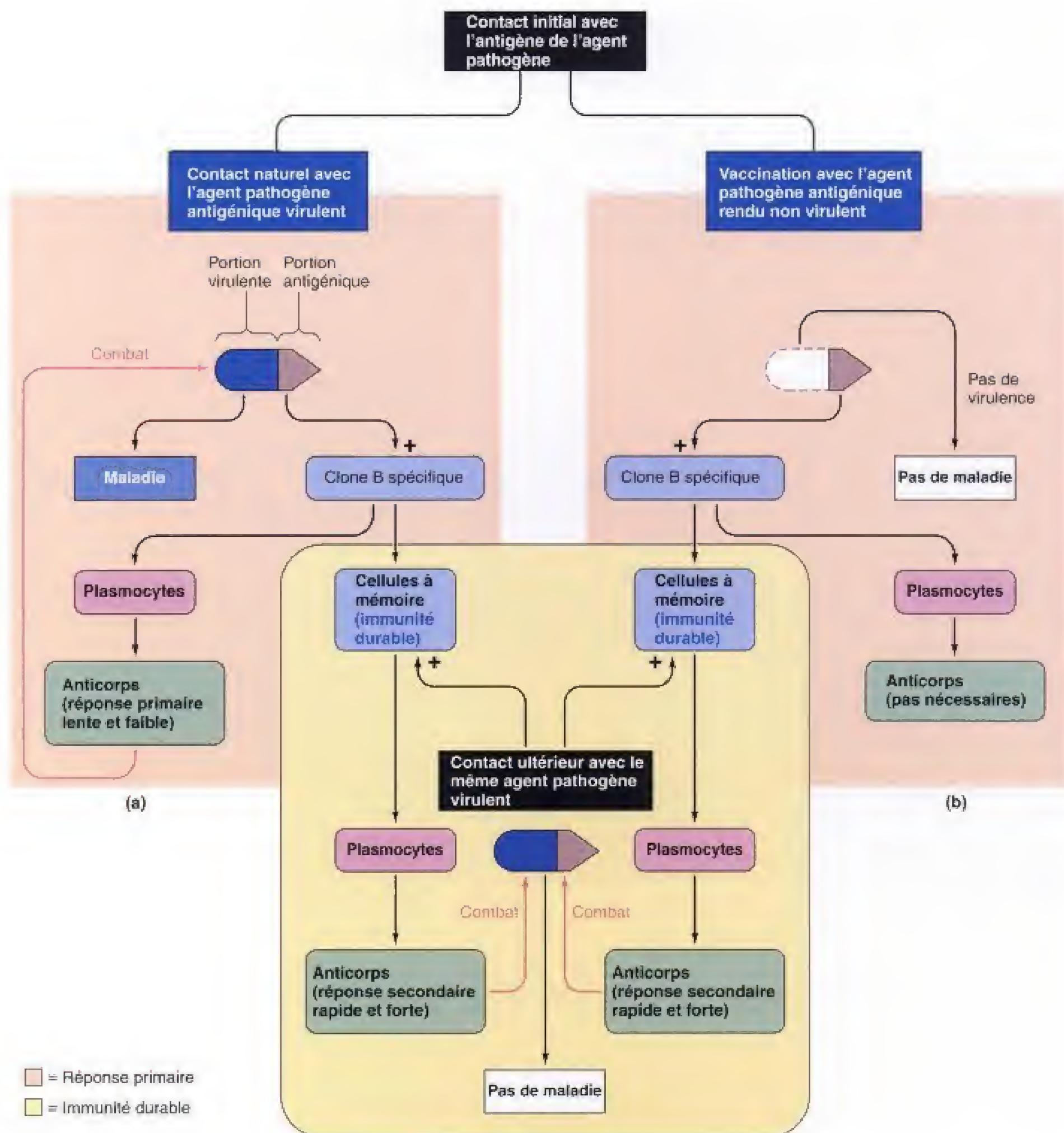
Quand on administre à un sujet du sang incompatible, deux types de réaction antigène-anticorps ont lieu. La conséquence la plus grave est due à l'action des anticorps contenus dans le plasma du receveur sur les érythrocytes du donneur. L'effet des anticorps contenus dans le sang du donneur sur les érythrocytes du receveur est moins important

### ● FIGURE 11-24

Réponses immunitaires primaire et secondaire. a) Réponse primaire au premier contact avec un antigène microbien. b) Réponse secondaire à une exposition ultérieure au même antigène. La réponse secondaire est maximale au bout d'une semaine alors que la réponse primaire l'est seulement après quelques semaines. De plus la réponse secondaire est 100 fois plus importante que la primaire. (La réponse relative en anticorps est à échelle logarithmique)







● **FIGURE 11-25**

**Acquisition de l'immunité durable.** L'immunité durable contre un agent pathogène peut s'acquérir en contractant la maladie ou en étant vacciné contre elle. a) Exposition à un agent pathogène (causant une maladie). b) Vaccination avec l'agent pathogène modifié de telle sorte qu'il n'est plus virulent (ne peut plus causer la maladie) quoiqu'il soit toujours antigénique. Dans les deux cas il y a production de lymphocytes à mémoire capables de mettre en œuvre une réponse secondaire rapide qui prévient ou réduit les symptômes dus à un contact ultérieur avec l'agent pathogène lui-même.

sauf en cas de transfusion massive parce qu'ils sont tellement dilués dans le plasma du receveur qu'ils causent peu de dommage aux érythrocytes de celui-ci.

La réaction des anticorps et des antigènes des érythrocytes peut causer l'agglutination (formation d'amas) ou l'hémolyse (rupture) des érythrocytes du receveur attaqués. L'agglutination



Le monde espère que des vaccins seront produits qui nous protégeront contre pratiquement toutes les maladies infectieuses. Cet espoir a été mis en exergue par la déception due au fait que l'on n'a pas encore réussi à mettre au point un vaccin contre l'infection à VIH, le virus responsable du SIDA.

Il y a 2 500 ans, nos ancêtres avaient conscience de la protection conférée par une maladie. Écrivant sur une peste à Athènes en 430 avant notre ère, Thucydide remarquait qu'une même personne n'était jamais atteinte à deux reprises. Mais les anciens ignoraient tout des mécanismes de protection et ne savaient pas les mettre à profit.

Les premiers essais d'acquisition de protection définitive contre la variole, une maladie contagieuse et redoutable dont la mortalité atteignait 40 %, consistaient à s'exposer délibérément au contact d'un sujet atteint d'une forme bénigne de la maladie. L'espoir était d'acquérir la protection au prix d'une affection bénigne. Au début du dix-

septième siècle, la technique avait évolué et consistait à prélever avec une aiguille un peu de pus dans une pustule de variole (il s'agit de la vésicule cutanée pleine de liquide dont la guérison laisse une dépression cicatricielle caractéristique) et de l'inoculer en l'appliquant sur de petites incisions de la peau ou en respirant le pus desséché.

Edward Jenner, un médecin anglais, fut le premier à montrer que l'immunité contre la vaccine, une affection apparentée à la variole mais moins grave, protégeait les humains contre celle-ci. Ayant observé que les trayeuses qui avaient eu la vaccine ne contractaient pas la variole, Jenner inocula en 1796 à un garçon bien portant du pus prélevé dans une pustule de vaccine. Après que le garçon eut été guéri, Jenner, que n'entravaient pas des préoccupations d'éthique alors inconnues, lui inocula une dose normalement fatale de matériel infectant de variole. Le garçon survécut.

Ce n'est qu'un siècle plus tard que les travaux de Jenner furent pris au sérieux par Louis Pasteur qui, dans les années 1880,

développa la technique de Jenner. Pasteur démontra que la virulence de microorganismes pouvait être fortement atténuée de sorte qu'ils n'étaient plus en mesure de causer une maladie mais qu'ils conservaient leur capacité à immuniser quand ils étaient introduits dans l'organisme ; c'est le principe de la vaccination. Son premier vaccin fut contre le charbon, une maladie mortelle des ovins et bovins. Pasteur isola et chauffa le bacille du charbon et injecta des bacilles ainsi atténués à des moutons sains. Quelques semaines plus tard, au cours d'une réunion de collègues scientifiques, Pasteur injecta à ces moutons vaccinés des bacilles du charbon virulents. Tous les moutons vaccinés survécurent et tous les autres moururent. Les démonstrations publiques faites par Pasteur, jointes à sa forte personnalité, attirèrent l'attention des médecins et des scientifiques du moment et furent le point de départ de l'immunologie moderne.

En plus de l'essentiel

et l'hémolyse des érythrocytes du donneur par les anticorps contenus dans le plasma du receveur entraînent un accident post-transfusionnel qui peut être mortel. Les amas de cellules agglutinées du donneur peuvent bloquer de petits vaisseaux et la grande quantité d'hémoglobine libre due à la lyse des érythrocytes du donneur est cause d'insuffisance rénale aiguë qui est la complication la plus grave de la transfusion de sang incompatible. Si la concentration dans le plasma d'hémoglobine libre atteint une valeur critique, il y a formation de précipités dans la circulation rénale ce qui cause l'insuffisance rénale aiguë avec arrêt de la production d'urine (anurie).

### DONNEURS ET RECEVEURS UNIVERSELS

Comme les érythrocytes des individus du groupe O ne portent pas d'antigène A et B, ils ne sont pas attaqués par les anticorps anti A ou anti B ; aussi les sujets de ce groupe sont des **donneurs universels**. Par contre ces sujets du groupe O qui ont des anticorps anti A et anti B ne peuvent recevoir que des érythrocytes du même groupe O puisque leurs anticorps attaqueraient les érythrocytes de tout autre groupe portant les antigènes A ou B ou les deux ensemble. À l'opposé les sujets du groupe AB sont des **receveurs universels** ; puisque n'ayant pas d'anticorps anti A et anti B, ils peuvent recevoir sans dommage du sang des autres groupes. Par contre, ils peuvent seulement donner leur sang aux sujets du groupe AB puisque leurs érythrocytes porteurs des antigènes A et B seraient attaqués s'ils étaient transfusés à des sujets ayant l'un ou l'autre des anticorps correspondants.

Les termes de *donneur* et de *receveur universels* sont quelque peu trompeurs. En effet, en plus du système ABO, il y a d'autres

antigènes des globules rouges et d'autres anticorps susceptibles de causer des réactions transfusionnelles.

### AUTRES GROUPES SANGUINS

Le plus important est le **facteur Rh**, un antigène identifié initialement chez des singes Rhésus (d'où son nom). Les sujets ayant le facteur Rh sont dits *Rh positifs* ( $Rh^+$ ) et ceux qui ne l'ont pas sont dits *Rh négatifs* ( $Rh^-$ ). À l'opposé du système ABO, il n'y a pas d'anticorps naturels contre le facteur Rhésus.

Les anticorps anti Rhésus sont produits si — et seulement si — des sujets  $Rh^-$  reçoivent du sang  $Rh^+$ . Une transfusion ultérieure de sang  $Rh^+$  peut causer une réaction transfusionnelle chez un individu  $Rh^-$  ainsi sensibilisé. Par contre, un sujet  $Rh^+$  ne produit jamais d'anticorps contre le facteur Rh. Il faut donc transfuser uniquement du sang  $Rh^-$  à des sujets  $Rh^-$ , tandis que les sujets  $Rh^+$  peuvent être transfusés indifféremment avec du sang  $Rh^+$  ou  $Rh^-$ . Le facteur Rh a une importance particulière chez les femmes  $Rh^-$  qui ont des anticorps anti  $Rh^+$ . Ceci est la cause de la **maladie hémolytique** à du **nouveau-né** ou **érythroblastose fœtale** (cf. p. 362).

Sauf en cas d'extrême urgence, il est plus sûr de faire une étude directe de compatibilité avant une transfusion même si les groupes ABO et Rh sont déjà connus. Il y a en effet une bonne douzaine d'autres antigènes mineurs des érythrocytes. Le test de compatibilité se fait en mélangeant des érythrocytes du donneur potentiel au plasma du receveur. S'il n'y a pas d'agglutination, on considère que le sang peut être transfusé.

Les groupes sanguins ont aussi une importance médico-légale dans la détermination de paternité puisqu'ils sont transmis génétiquement. À l'heure actuelle, ceci a été supplanté par l'analyse de l'ADN.





## ■ Les lymphocytes réagissent seulement contre les antigènes préparés et présentés par les cellules présentatrices d'antigène

Les cellules B ne peuvent pas remplir leur tâche sans l'assistance de cellules présentatrices d'antigène, macrophages essentiellement, et dans de nombreux cas sans celle de lymphocytes T

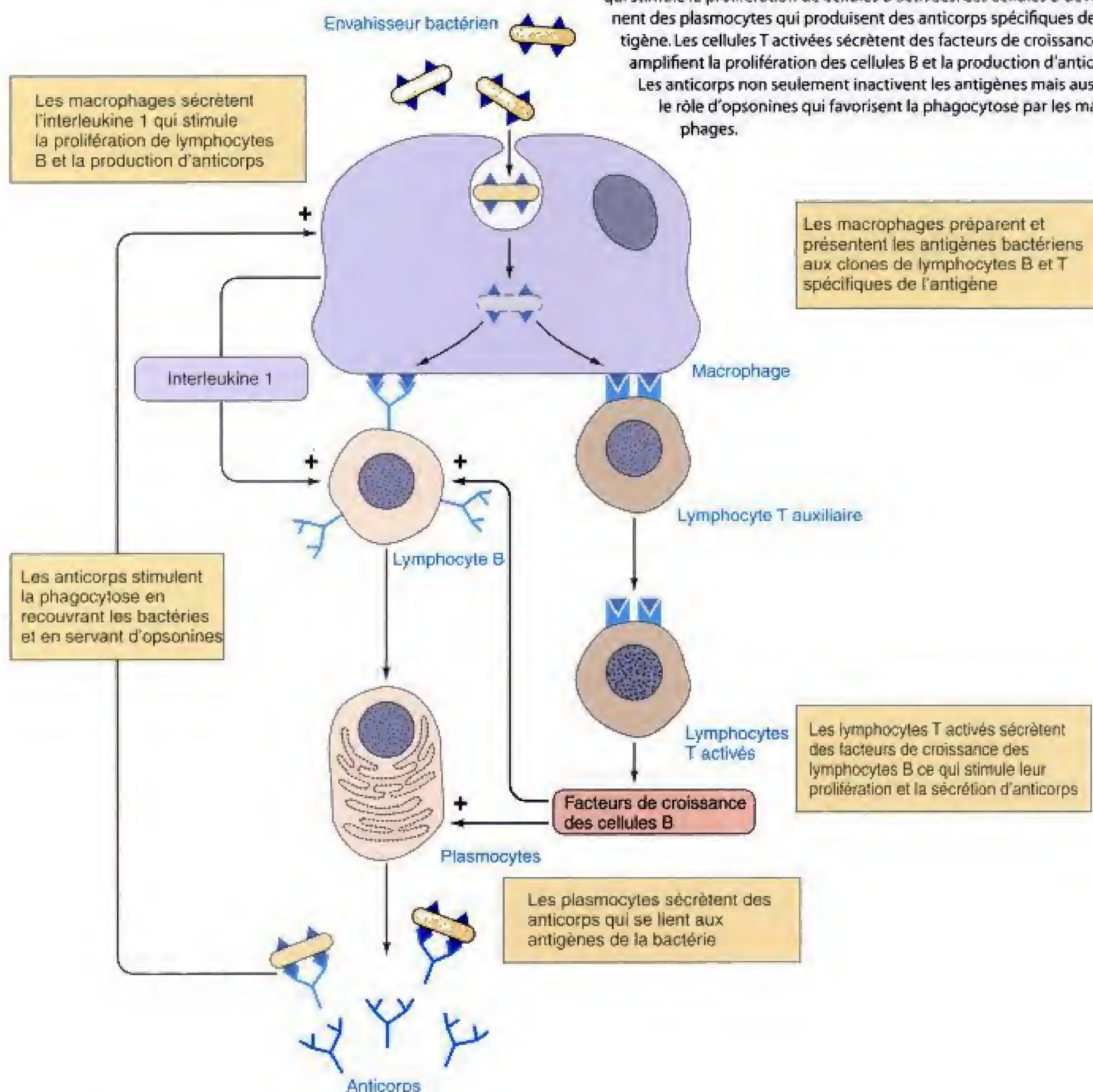
(● figure 11-26). Les clones de lymphocytes B ne sont pas en mesure de reconnaître des antigènes « bruts » pénétrant dans l'organisme et de produire des anticorps dirigés contre eux ; l'antigène doit être présenté officiellement aux lymphocytes B.

### PRÉSENTATION DES ANTIGÈNES

Prenons pour exemple de cellules présentatrices d'antigène les macrophages ; les antigènes et organismes étrangers sont d'abord

#### ● FIGURE 11-26

**Synergie entre les macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires** Les cellules B et T ne peuvent pas répondre à un antigène inédit tant qu'il n'a pas été préparé et ne leur a pas été présenté par un macrophage. Ces cellules présentatrices d'antigène sécrètent l'interleukine 1 qui stimule la prolifération de cellules B activées. Ces cellules B deviennent des plasmocytes qui produisent des anticorps spécifiques de l'antigène. Les cellules T activées sécrètent des facteurs de croissance qui amplifient la prolifération des cellules B et la production d'anticorps. Les anticorps non seulement inactivent les antigènes mais aussi ont le rôle d'opsonines qui favorisent la phagocytose par les macrophages.





capturés par des macrophages. Ces cellules phagocytaires entrent en contact avec les lymphocytes du clone et font les présentations. Durant la phagocytose, l'antigène est apprêté puis exposé à la surface de la membrane cellulaire du macrophage de sorte qu'il puisse être reconnu par les lymphocytes B adjacents.

En plus, les macrophages activés sécrètent des médiateurs chimiques dont l'interleukine 1, un médiateur aux multiples effets, qui stimule la prolifération et la différenciation des clones de lymphocytes B activés. L'interleukine 1, identique ou très proche de pyrogènes naturels, est aussi en grande partie responsable du malaise général et de la fièvre au cours de nombreuses maladies infectieuses (cf. p. 333). Les lymphocytes activés sécrètent des anticorps qui en rétroaction stimulent l'activité phagocytaire des cellules présentatrices d'antigène.

La plupart des antigènes sont présentés de la même façon aux lymphocytes T. Une classe particulière de lymphocytes T, les lymphocytes T auxiliaires, activés par l'antigène présenté par les macrophages apportent leur aide aux lymphocytes B. Ils sécrètent un **facteur de croissance des lymphocytes B** qui coopère avec l'interleukine 1 pour stimuler l'activité des lymphocytes B. Les macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T auxiliaires se soutiennent mutuellement en vue du renforcement de la défense immunitaire contre les agresseurs étrangers. Les stratégies immunitaires spécifiques et non spécifiques dirigées contre l'infection bactérienne sont résumées dans le ▲ tableau 11-3.

## LYMPHOCYTES T : IMMUNITÉ CELLULAIRE

Pour importants qu'ils soient pour la défense spécifique contre les microbes et d'autres agents étrangers, les lymphocytes B et les anticorps qu'ils produisent ne représentent qu'une partie des défenses immunitaires. Les lymphocytes T sont également importants dans la défense contre la plupart des infections virales et ont un rôle régulateur essentiel du mécanisme immunitaire. Les propriétés de ces deux types de cellules effectrices de l'immunité acquise sont présentées dans le ▲ tableau 11-4.

### ■ Les lymphocytes T se fixent sans intermédiaire à leurs cibles

Alors que les lymphocytes B et les anticorps attaquent des agresseurs présents à découvert dans le LEC, les lymphocytes T assurent la défense contre des agresseurs cachés à l'intérieur de cellules où les anticorps et le système du complément ne peuvent pas les atteindre. À la différence des lymphocytes B qui sécrètent des anticorps capables d'attaquer des antigènes distants, les lymphocytes T ne sécrètent pas d'anticorps et doivent établir un contact direct avec leurs cibles ; c'est ce que l'on appelle l'**immunité cellulaire**. Les lymphocytes T tueurs produisent des substances chimiques qui détruisent les cellules cibles avec lesquelles ils sont en contact.

Comme les lymphocytes B, les cellules T forment des clones et ont une spécificité étroite vis-à-vis des antigènes. Sur leur

▲ **TABEAU 11-3**

Réponses non spécifiques et spécifiques à l'agression bactérienne

#### RÉPONSES NON SPÉCIFIQUES

##### Inflammation

Phagocytose des bactéries par les macrophages résidents  
Réponse vasculaire due à l'histamine avec augmentation du débit local de sang et de l'apport de cellules effectrices de l'immunité et de protéines plasmatiques  
Encerclement des envahisseurs par des caillots de fibrine  
Arrivée de neutrophiles et de monocytes/macrophages dans la région ; phagocytose et destruction des envahisseurs et enlèvement des débris tissulaires  
Sécrétion par les phagocytes de médiateurs chimiques qui renforcent les réponses immunitaires non spécifiques et spécifiques et causent les symptômes locaux et généraux de l'infection

##### Activation non spécifique du système du complément

Formation du complexe d'attaque membranaire qui perfore la membrane des bactéries et entraîne leur lyse  
Renforcement de nombreuses étapes de l'inflammation par des éléments du complexe du complément.

#### RÉPONSES SPÉCIFIQUES

Préparation et présentation par les macrophages des antigènes bactériens aux cellules B spécifiques de l'antigène  
Prolifération de clones de cellules B et différenciation en plasmocytes et lymphocytes à mémoire  
Sécrétion par les plasmocytes d'anticorps sur mesure qui se lient aux bactéries de façon spécifique. L'activité des plasmocytes est :  
stimulée par l'interleukine 1 sécrétée par les macrophages  
stimulée par les cellules T auxiliaires qui ont été activées par le même antigène apprêté et présenté à eux par les macrophages  
Liaison des anticorps aux envahisseurs bactériens et renforcement des mécanismes non spécifiques de la destruction de ceux-ci. En particulier, les anticorps :  
Agissent comme des opsonines de l'activité phagocytaire..  
Activent le système tueur du complément  
Stimulent les leucocytes tueurs qui lysent les bactéries  
Persistance de cellules à mémoire capables de répondre plus rapidement et plus vigoureusement à une nouvelle agression par la même bactérie.



△ **TABEAU 11-4**  
Lymphocytes B et T

| CARACTÉRISTIQUES                                                         | LYMPHOCYTES B                                                                                                                                                  | LYMPHOCYTES T                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Origine ancestrale</b>                                                | Moelle osseuse                                                                                                                                                 | Moelle osseuse                                                                                                                                                                          |
| <b>Lieu de maturation</b>                                                | Moelle osseuse                                                                                                                                                 | Thymus                                                                                                                                                                                  |
| <b>Récepteurs d'antigènes</b>                                            | Récepteurs de surface très spécifiques, formés d'anticorps insérés dans la membrane plasmique                                                                  | Récepteurs de surface différents des anticorps et très spécifiques                                                                                                                      |
| <b>Liaisons</b>                                                          | Antigènes extracellulaires tels que bactéries, virus libres et autres substances étrangères circulantes                                                        | Antigènes étrangers associés à des antigènes du soi, par exemple cellules infectées par un virus                                                                                        |
| <b>Nécessité de la l'apprêtement et de la présentation des antigènes</b> | Oui                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                     |
| <b>Forme active</b>                                                      | Plasmocytes                                                                                                                                                    | Lymphocytes T cytotoxiques ; lymphocytes T auxiliaires                                                                                                                                  |
| <b>Formation de cellules à mémoire</b>                                   | Oui                                                                                                                                                            | Oui                                                                                                                                                                                     |
| <b>Type d'immunité</b>                                                   | Immunité humorale par l'intermédiaire d'anticorps                                                                                                              | Immunité cellulaire                                                                                                                                                                     |
| <b>Produits de sécrétion</b>                                             | Anticorps                                                                                                                                                      | Cytokines                                                                                                                                                                               |
| <b>Fonctions</b>                                                         | Contribution à l'élimination d'agresseurs étrangers en renforçant les réponses immunes non spécifiques ; immunisation contre la plupart des bactéries et virus | Lyse des cellules infectées par un virus et des cellules cancéreuses ; immunisation contre la plupart des virus et des mycoses ; aide à la production d'anticorps par les lymphocytes B |
| <b>Durée de vie</b>                                                      | Courte                                                                                                                                                         | Longue                                                                                                                                                                                  |

membrane cellulaire, ils ont des récepteurs particuliers de nature protéique, proches de ceux des lymphocytes B mais non pas identiques à eux. Les lymphocytes immatures acquièrent les récepteurs de cellules T dans le thymus. À la différence des lymphocytes B, les lymphocytes T sont activés uniquement par un antigène étranger présent à la surface d'une cellule également porteuse d'un marqueur de la propre identité du sujet ; en d'autres termes il faut qu'un antigène étranger, et un antigène du soi soient présents à la surface d'une cellule pour qu'un lymphocyte T puisse se lier avec celle-ci. C'est pendant leur éducation dans le thymus que les lymphocytes T apprennent à reconnaître les antigènes étrangers associés à ceux de l'individu lui-même, un savoir transmis à tous leurs descendants. L'importance de cette double condition deviendra apparente plus loin.

Il s'écoule en général un délai de quelques jours après la rencontre avec l'antigène avant que des lymphocytes T sensibilisés ou activés soient en mesure de déclencher les événements caractéristiques de l'immunité cellulaire. Quand elles rencontrent la combinaison appropriée d'antigènes, les cellules du clone T correspondant prolifèrent et se différencient produisant en quelques jours un grand nombre de lymphocytes T qui mettent en œuvre les diverses réponses de l'immunité cellulaire. De même que les lymphocytes B, les lymphocytes T donnent nais-

sance à un pool de cellules à mémoire et causent une réponse primaire et une réponse secondaire.

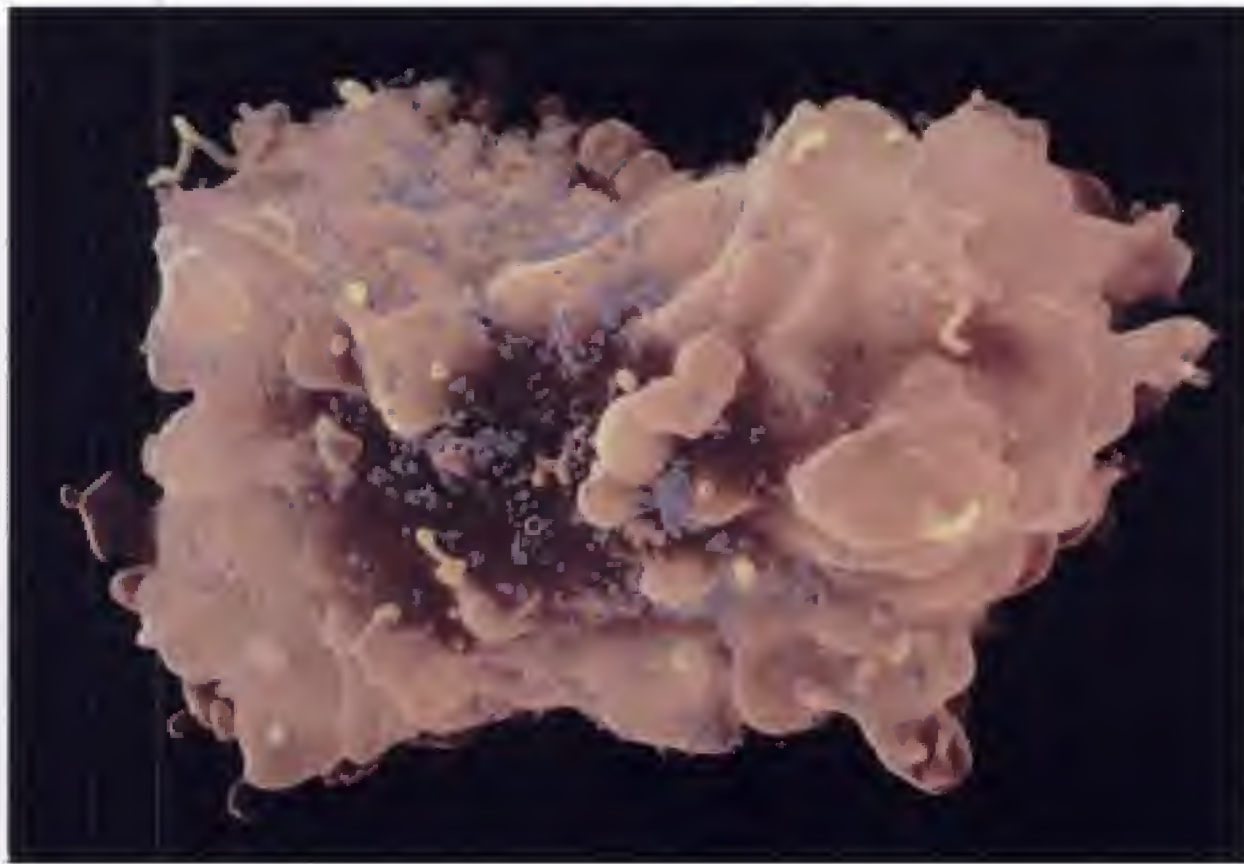
### ■ Les deux ypes de cellules T sont les lymphocytes cytotoxiques et auxiliaires

Il y a deux sous-populations de lymphocytes T dont le rôle est différent quand ils sont activés par un antigène :

1. Les lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les cellules hôtes porteuses d'antigènes étrangers tels que les cellules infectées par un virus, les cellules cancéreuses porteuses de protéines mutées par le processus de cancérisation et les cellules transplantées.
2. Les lymphocytes T auxiliaires qui stimulent la transformation de lymphocytes B stimulés par un antigène en cellules sécrétrices d'anticorps et aussi l'activité des lymphocytes T cytotoxiques pertinents et celle des macrophages. Les lymphocytes auxiliaires ne participent pas directement à la destruction des agents pathogènes mais modulent l'activité d'autres cellules immunitaires.

L'immense majorité des lymphocytes T est de type auxiliaire. À cause de leur rôle essentiel pour libérer la pleine puissance des autres lymphocytes activés et des macrophages, les lympho-





Lennart Nilsson/Science Photo Library

### ● FIGURE 11-27

**Virus du SIDA** Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) en violet, responsable du SIDA, à la surface d'un lymphocyte T, la principale des cellules cibles du VIH.

cytes auxiliaires sont les maîtres d'œuvre du système immunitaire.

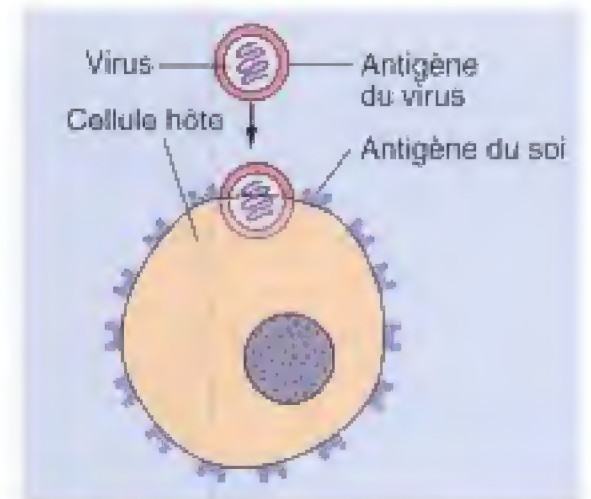


**Note clinique** Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui est cause du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a un effet désastreux sur le système immunitaire. En effet il envahit spécifiquement et détruit les lymphocytes auxiliaires qui, comme nous l'avons mentionné, sont les chefs d'orchestre d'une composante essentielle de la réponse immunitaire. Il envahit également les macrophages handicapant encore plus le système immunitaire et atteint parfois les cellules cérébrales ce qui cause les troubles psychiques de certains malades du SIDA.

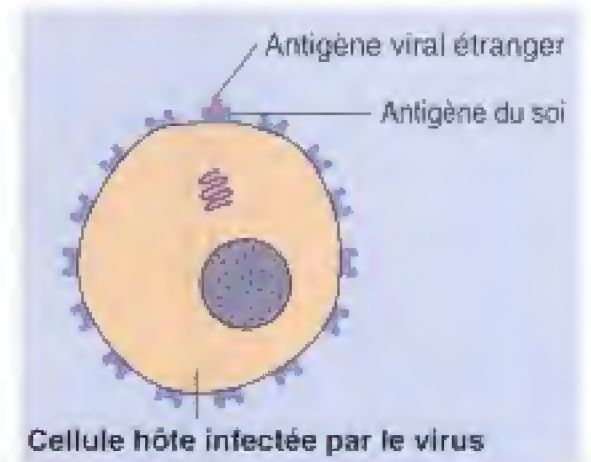
Nous allons étudier maintenant plus en détail ces deux variétés de lymphocytes T.

### ■ Les lymphocytes T cytotoxiques sécrètent des substances chimiques qui détruisent les cellules-cible

Les lymphocytes T sont des « porte-flingues ». Les cibles de prédilection des lymphocytes T cytotoxiques sont les cellules infectées par un virus. Quand un virus pénètre dans une cellule, ce qui est indispensable à sa survie, celle-ci découpe les protéines de son enveloppe et un fragment de l'antigène viral est chargé sur un antigène du soi nouvellement synthétisé. Le complexe résultant est incorporé à la surface de la membrane de la cellule hôte où il signale qu'elle héberge un envahisseur (● figure 11-28, étapes 1 et 2). Pour attaquer le virus intracellulaire, les lymphocytes T cytotoxiques doivent détruire ce-faisant la cellule hôte. Les cellules T cytotoxiques du clone spécifique du virus reconnaissent les antigènes viraux et les antigènes du soi et se fixent à eux à la surface de la cellule infectée (● figure 11-28, étape 3). Ainsi activé par l'antigène viral, le lymphocyte cytotoxique est en mesure de tuer la cellule infectée par différents moyens.

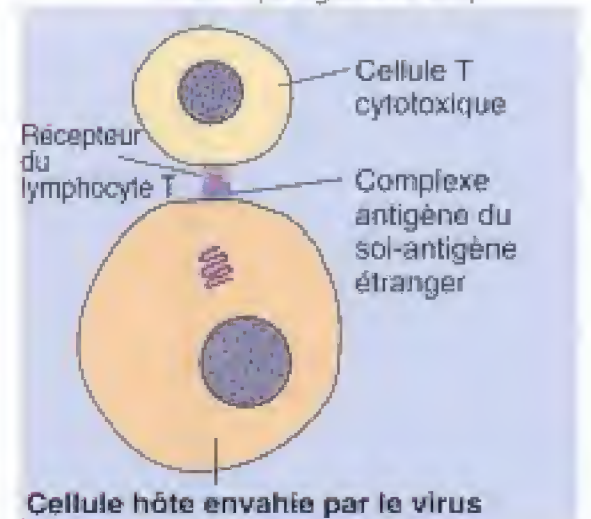


**Étape 1** Un virus entre dans une cellule hôte



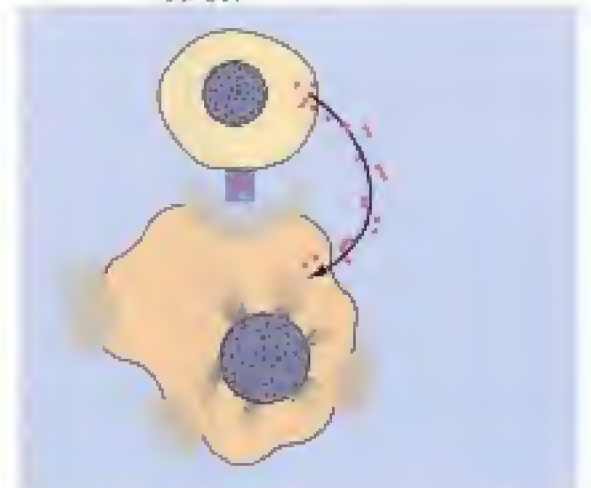
**Cellule hôte infectée par le virus**

**Étape 2** L'antigène viral est exposé à la surface de la cellule hôte conjointement à l'antigène de la cellule (antigène du soi).



**Cellule hôte envahie par le virus**

**Étape 3** Le lymphocyte T cytotoxique reconnaît un antigène étranger spécifique (antigène viral) en association avec l'antigène du soi



**Étape 4** Le lymphocyte T cytotoxique libère des médiateurs chimiques qui détruisent la cellule attaquée avant que le virus ne puisse entrer dans le noyau et que sa réplication commence

### ● FIGURE 11-28

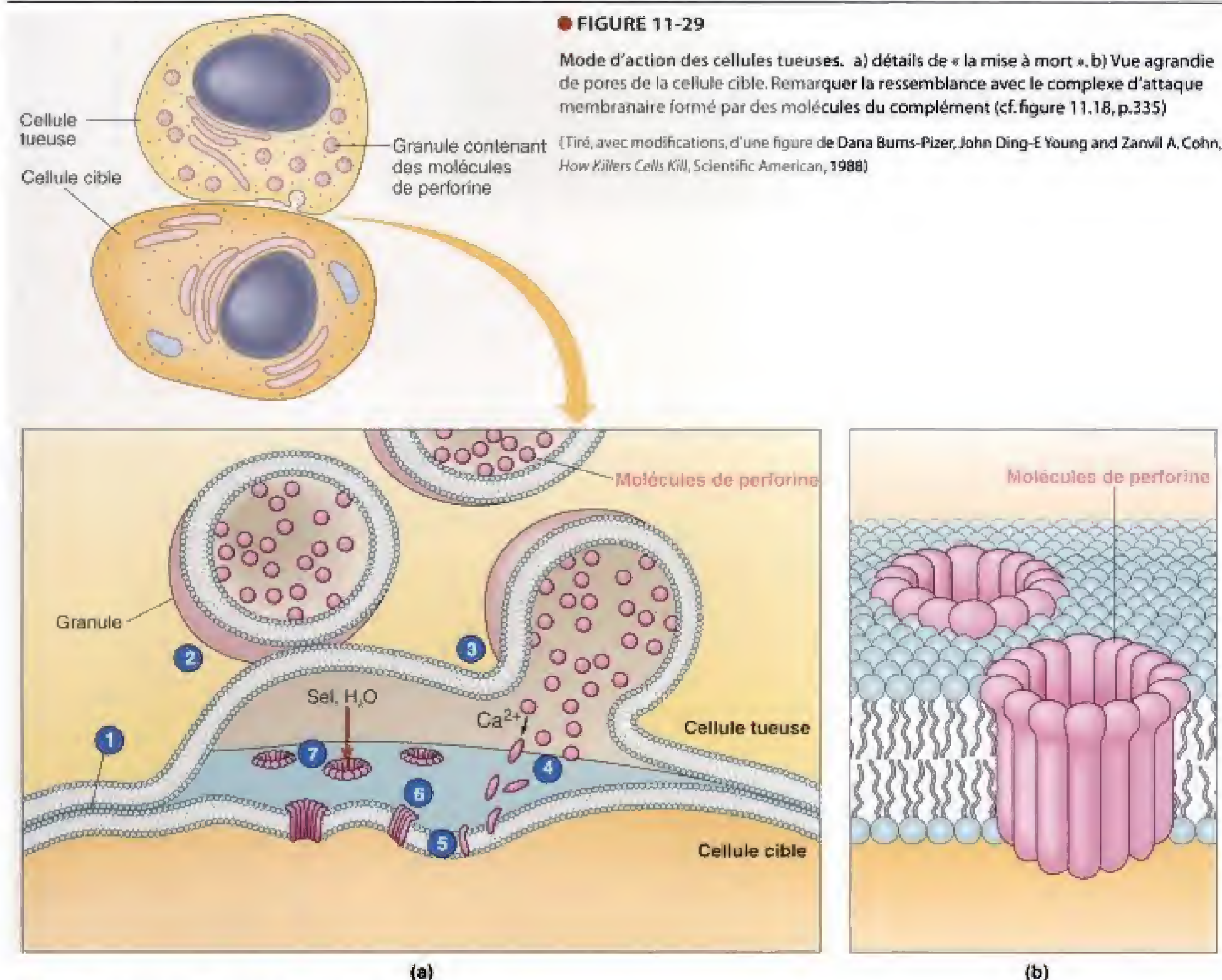
**Lymphocyte T cytotoxique lysant une cellule envahie par un virus**



• Une cellule T cytotoxique activée peut tuer directement la victime cellulaire en produisant des substances chimiques qui la lysent avant que la réplication du virus ait eu lieu (● figure 11-28, étape 4). Les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tueuses naturelles détruisent leur victime en produisant des molécules de perforine qui s'insinuent dans la membrane de la cellule cible et se réunissent pour former des pores (● figure 11-29). Cette façon de tuer les cellules en faisant des trous dans sa membrane est la même que celle employée par le complexe d'at-

taque membranaire du système du complément. C'est ce que l'on a appelé le « baiser mortel »

• Un lymphocyte T cytotoxique peut également détruire indirectement la cellule hôte infectée en produisant des granzymes qui sont l'analogue d'enzymes digestifs. Les granzymes pénètrent dans la cellule hôte par les canaux formés par les perforines. Une fois à l'intérieur, ils provoquent l'autodestruction de la cellule par apoptose. Les virus libérés par la destruction de la cellule hôte sont détruits dans le LEC par l'attaque directe des phago-



- 1 La cellule tueuse se fixe à la cellule cible.
- 2 Conséquence de cette liaison, les granules de la cellule tueuse contenant la perforine fusionnent avec la membrane cellulaire.
- 3 Les granules libèrent par exocytose leur perforine dans le petit espace existant entre la cellule tueuse et la cible.
- 4 En présence de  $\text{Ca}^{2+}$  dans cet espace, les molécules de perforine de forme sphérique deviennent cylindriques.
- 5 Les molécules de perforine remodelées se fixent à la membrane de la cellule cible et y pénètrent.
- 6 Les molécules de perforine s'assemblent comme les douelles d'un tonneau pour former les pores.
- 7 Les pores laissent entrer l'eau et le sel ce qui cause le gonflement et l'éclatement de la cellule.



cytes, des anticorps et du système du complément. La cellule T cytotoxique qui n'a pas été endommagée est capable d'aller attaquer d'autres cellules hôte.

Les cellules saines du voisinage se divisent pour remplacer les cellule détruites. Habituellement, il n'est pas nécessaire que de nombreuses cellules-hôte soient détruites pour stopper l'infection virale. Toutefois, si le virus s'est répliqué et a infecté de nombreuses cellules-hôte, la destruction de celles-ci par les cellules cytotoxiques peut être à l'origine de troubles sérieux.

Il convient de se rappeler que des mécanismes de défense non spécifiques contribuent à la lutte contre l'infection virale, notamment les cellules tueuses naturelles, l'interféron, les macrophages et le système du complément. Comme cela est habituel, il y a de multiples interactions des diverses réponses immunitaires à l'infection virale (▲ tableau 11-5).

### ■ Les lymphocytes T auxiliaires sécrètent des substances chimiques qui amplifient l'activité d'autres cellules immunitaires.

Par opposition aux cellules T cytotoxiques, les cellules T auxiliaires ne sont pas des tueuses. Elles renforcent de nombreux éléments de la réponse immunitaire, en grande partie grâce à la sécrétion de lymphokines. Elles sécrètent des substances chimiques appartenant à la classe des cytokines qui assistent ou augmentent pratiquement tous les éléments de la réponse immunitaire.

#### CYTOKINES

Comme on l'a vu précédemment, il est habituel que l'exposition à un antigène active simultanément le système des cellules B et des cellules T. De même que des lymphocytes T auxiliaires peuvent moduler la sécrétion d'anticorps par des cellules B, les anticorps peuvent influencer la capacité de cellules T cytotoxiques à détruire une victime cellulaire. La plupart des effets que les lymphocytes exercent sur d'autres cellules immunitaires passent par la sécrétion de messagers chimiques. Toutes les substances chimiques autres que les anticorps qui sont sécrétées par les lymphocytes portent le nom générique de cytokines dont la plupart sont produites par les cellules T auxiliaires. À la différence des anticorps, les cytokines ne réagissent pas directement avec les antigènes qui ont déclenché leur production. Elles poussent d'autres cellules immunitaires à agir pour écarter l'agresseur. Voici certaines des cytokines les mieux connues :

1. Le *facteur de croissance des cellules B* sécrété par les cellules T auxiliaires stimule la production d'anticorps par les clones de lymphocytes B activés. Cette sécrétion est fortement réduite en l'absence de cellules T auxiliaires.
2. Le *facteur de croissance des cellules T* ou interleukine 2 (IL2), également sécrété par les cellules T auxiliaires, augmente l'activité des diverses variétés de lymphocytes T cytotoxiques et même d'autres cellules T auxiliaires. (Les 16 interleukines connues responsables d'interactions de différents leucocytes — interleukine veut dire entre les leucocytes — ont été numérotées dans l'ordre de leur découverte)
3. Divers *facteurs chimiotactiques* sécrétés par des cellules T attirent les futurs macrophages et les neutrophiles dans la zone infectée.

▲ **TABEAU 11-5**

Défense contre l'infection virale

#### *Virus libre dans le liquide extracellulaire*

##### **Macrophages**

- Détruisent les virus libres par phagocytose.
- Apprêtent et présentent les antigènes viraux aux lymphocytes T et B.
- Sécrètent l'interleukine 1 qui active les clones B et T spécifiques de l'antigène

#### **Plasmocytes provenant des cellules B spécifiques de l'antigène Sécrétant des anticorps qui :**

- Neutralisent le virus prévenant son entrée dans les cellules.
- Activent la cascade du complément qui détruit directement les virus et renforce la phagocytose en agissant comme des opsonines.

#### *Virus dans une cellule-hôte (où il survit et se multiplie avec formation de nouveaux virus qui sortent de la cellule pour gagner le LEC à la recherche de nouvelles cellules-hôtes)*

##### **Interféron**

- Sécrété par des cellules infectées par le virus
- Prévention de la réplication virale par suite de sa liaison à d'autres cellules hôte
- Renforcement de l'activité des cellules tueuses (macrophages, cellules tueuses naturelles, lymphocytes T cytotoxiques)

##### **Cellules tueuses naturelles**

- Lyse non spécifique de cellules hôtes infectées par un virus

##### **Lymphocytes T cytotoxiques**

- Sensibilisés de façon spécifique à l'antigène viral ; lysent les cellules hôtes avant que la réplication virale n'ait lieu

##### **Lymphocytes T auxiliaires**

- Sécrétion de lymphokines qui stimulent l'activité cytotoxique et la production d'anticorps par les cellules B


*Quand une cellule infectée est détruite, les virus libres passent dans le liquide interstitiel où il sont attaqués par les macrophages, les anticorps et les composants activés du complément.*

4. Le *facteur d'inhibition de la migration des macrophages*, une autre cytokine des cellules T auxiliaires, maintient sur place les macrophages en s'opposant à leur migration hors de la région. Il en résulte l'accumulation des nombreux macrophages attirés par chimiotactisme au siège de l'infection. Ce même facteur stimule l'activité phagocytaire des macrophages réunis sur place. Ces **macrophages en colère** ont une plus grande capacité destructrice. Certaines cytokines sécrétées par des cellules T auxiliaires activent les éosinophiles et promeuvent la production d'IgE pour la défense contre les parasites.



4. *Séquestration de l'antigène.* Certaines molécules du soi sont cachées au système immunitaire car elles ne sont jamais directement en contact avec le LEC dans lequel circulent les cellules immunitaires et leurs produits. Un exemple d'auto antigène séquestré est la thyroglobuline, une protéine complexe enfermée dans les formations sécrétrices de l'hormone thyroïde.

5. *Privilège immunitaire.* De rares tissus, tout particulièrement le testicule et l'oeil bénéficient d'un privilège immunitaire car ils échappent à l'attaque par le système immunitaire même quand ils sont transplantés. On a découvert récemment que la membrane cellulaire de ces tissus privilégiés porte une molécule qui déclenche l'apoptose des lymphocytes activés qui s'en approchent et pourraient les détruire.

 Il arrive que le système immunitaire ne fasse pas la différence entre un antigène du soi et un antigène étranger (ceci semble dû à la ressemblance entre un motif antigénique de l'antigène étranger et un motif antigénique de l'antigène du soi et porte le nom de *mimétisme moléculaire*, NdT). Une affection dans laquelle une réaction immunitaire est dirigée contre un antigène du soi est appelée *maladie auto-immune*. On connaît plus de 80 maladies auto-immunes dont certaines sont courantes comme la polyarthrite rhumatoïdale, le diabète de type 1 et la sclérose en plaques.

Que sont les antigènes du soi que le système immunitaire apprend à reconnaître comme les marqueurs des cellules de l'organisme du sujet ? Ceci est le sujet de la prochaine section du chapitre.

### ■ Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité codent les antigènes du soi

Les antigènes du soi sont des glycoprotéines (protéines liées à un sucre) de la membrane cellulaire qui portent le nom d'antigènes HLA et dont la synthèse est dirigée par un groupe de gènes qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) (du grec *histos*, tissu) qui comporte 6 gènes principaux ; 3 de classe I et 3 de classe II. Chaque individu possède un ensemble des 6 gènes qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) et codent les molécules HLA ; ces gènes étant très polymorphes, il y a un grand nombre d'antigènes différents — on en a identifié plus d'une centaine — et chaque individu, à la seule exception des jumeaux identiques, exprime un ensemble unique de molécules HLA qui le caractérisent un peu comme « les empreintes digitales » ou la « carte d'identité génétique ».

Le MHC et les molécules HLA, appelées HLA (« Human Leukocyte Antigen »), portent ce nom parce qu'ils ont été trouvés initialement sur les leucocytes humains lors de recherches faites en vue de trouver la meilleure compatibilité de greffons de peau. Mais le transfert de tissu entre individus n'a pas lieu dans la nature. La fonction des antigènes HLA est leur capacité de guider la réponse des cellules T plutôt que celle, artificielle, de rejeter les tissus étrangers. Ils sont présents — tout au moins ceux dits de classe I — sur la totalité des cellules.

Les molécules (antigènes) HLA isolées à la surface d'une cellule indiquent au système immunitaire « laissez moi tranquille, je suis l'une de vous ». Typiquement, les lymphocytes T ne se lient aux antigènes HLA que si — et seulement si — ceux-ci sont porteurs d'un antigène étranger exprimé lui aussi à la surface de la cellule comme c'est le cas des protéines virales. (Les molécules d'antigènes HLA forment un sillon dans lequel est présenté à la face externe de la membrane cellulaire l'antigène étranger









● **FIGURE 11-30**

**Cellules normales et cancéreuses dans une grosse voie aérienne.** Les cellules normales (en haut) sont porteuses de très nombreux cils dont les battements cycliques coordonnés chassent les débris et les corps étrangers hors des voies aériennes les empêchant de gagner les voies aériennes périphériques. Les cellules cancéreuses (en bas) ne sont pas ciliées et sont incapables de participer à cette activité défensive.

cancéreuses mais aussi sécréter de l'interféron qui, à son tour, inhibe la multiplication de celles-ci et renforce la capacité destructrice des cellules immunitaires (● figure 11-31).

Comme les cellules tueuses naturelles n'ont pas à être exposées et sensibilisées préalablement aux cellules cancéreuses avant de déclencher leur attaque mortelle, elles sont la première ligne de défense contre le cancer. De plus, les cellules T cytotoxiques prennent pour cible les cellules cancéreuses porteuses en surface de protéines mutées et d'antigènes HLA. Au contact de cellules cancéreuses, ces deux types de cellules produisent des perforines et d'autres substances chimiques qui détruisent les cellules cibles anormales. Les macrophages, outre qu'ils phagocytent les débris des cellules mortes, sont capables de phagocyter et de détruire des cellules cancéreuses.

Le fait que des cancers se développent signifie que des cellules cancéreuses sont capables d'échapper à la surveillance immunitaire, mais on ne sait pas bien pourquoi et comment. On pense que certaines cellules cancéreuses échappent à la détection par le système immunitaire car elles n'expriment pas en surface d'antigènes d'identification ou parce qu'elles sont entourées d'anticorps bloquants qui perturbent la fonction des lymphocytes T. Quoique les cellules B et leurs anticorps ne participent pas directement à la défense contre le cancer, elles peuvent reconnaître comme étrangères au soi les cellules cancéreuses mutées et produire des anticorps contre elles. Ceux-ci se lient aux sites antigéniques des cellules cancéreuses et les « masquent » de sorte

qu'ils ne sont plus reconnus par les cellules T. Ces anticorps bloquants sont donc capables de protéger les cellules cancéreuses de l'attaque mortelle des cellules immunitaires. Une découverte récente est que des cellules cancéreuses disposent d'autres moyens pour échapper à leurs poursuivants ; elles pousseraient au suicide par apoptose les cellules T liées à elles.

## MALADIES IMMUNITAIRES

Les anomalies de fonctionnement du système immunitaire peuvent être cause de maladie de deux manières : par **déficit immunitaire** (réponse immunitaire insuffisante) ou par **attaque immunitaire inappropriée** (réponse immunitaire excessive ou erreur de cible).

- La déficience immunitaire est caractérisée par la faiblesse de la réponse immunitaire

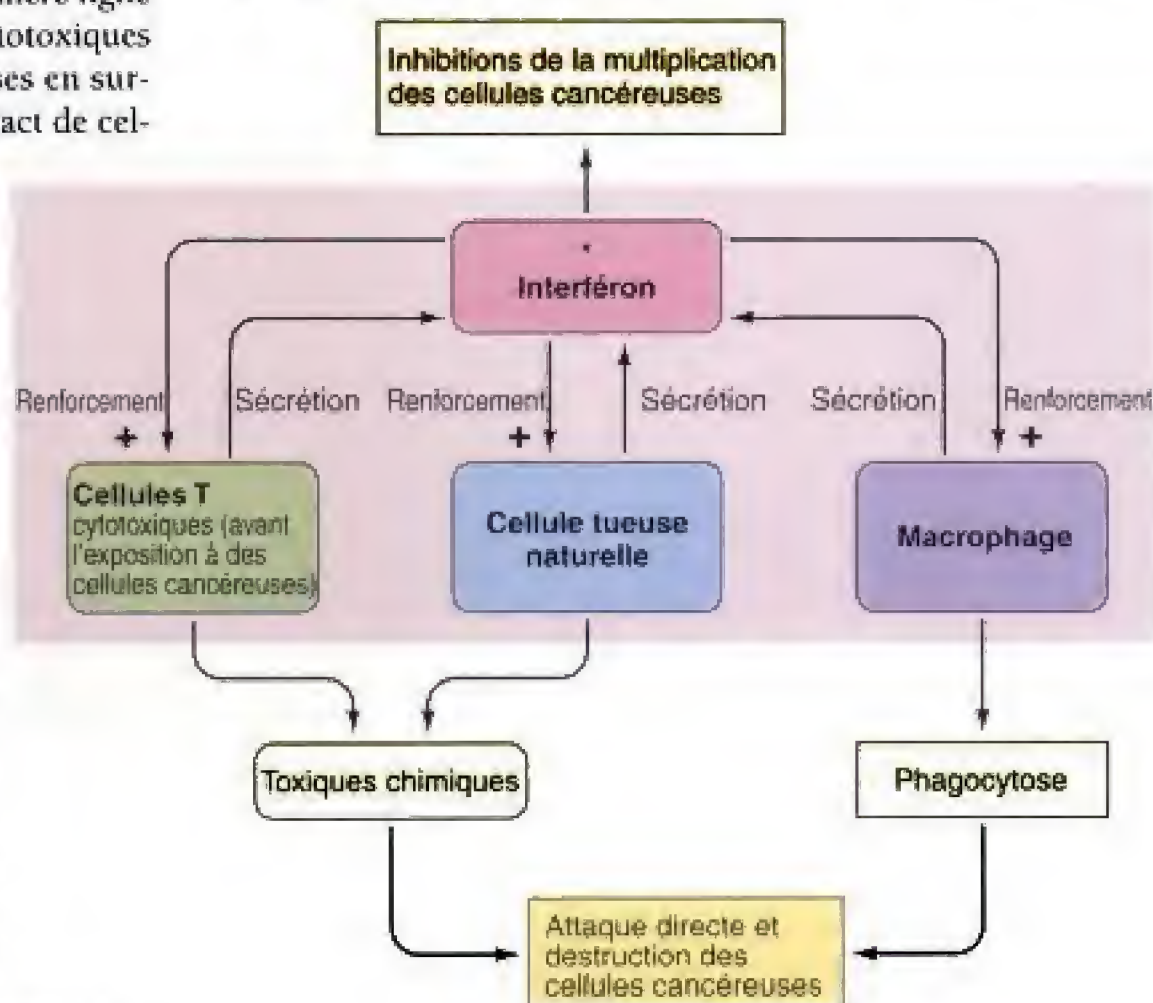


**Acte clinique**

Le déficit immunitaire est l'insuffisance de la réponse immunitaire à un agresseur étranger. Cet état peut être congénital (présent à la naissance) ou acquis (non héréditaire) et peut atteindre spécifiquement l'immunité humorale (par anticorps), l'immunité cellulaire ou les deux ensemble. Dans une rare maladie héréditaire, l'immuno-déficience combinée sévère, il y a absence de lymphocytes B et T. Les enfants atteints n'ont pas de défense, ou ont seulement une défense très insuffisante, contre les agents pathogènes et doivent être maintenus dans un environnement stérile (sans germe) sous bulle jusqu'à la trans-

**FIGURE 11-31**

**Surveillance immunitaire anticancéreuse.** Interactions des cellules T cytotoxiques, des cellules tueuses naturelles, des macrophages et de l'interféron dans les mécanismes anticancéreux.



\* Début







basophiles, déclenche l'exocytose de médiateurs contenus dans les granules, notamment l'histamine, et la production de médiateurs, notamment de dérivés d'un lipide membranaire, l'acide arachidonique. Une même cellule, basophile ou mastocyte, peut être porteuse de différentes IgE spécifiques d'allergènes différents et, par conséquent, être capable de répondre à ceux-ci (● figure 11-32).

### MÉDIATEURS DE L'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

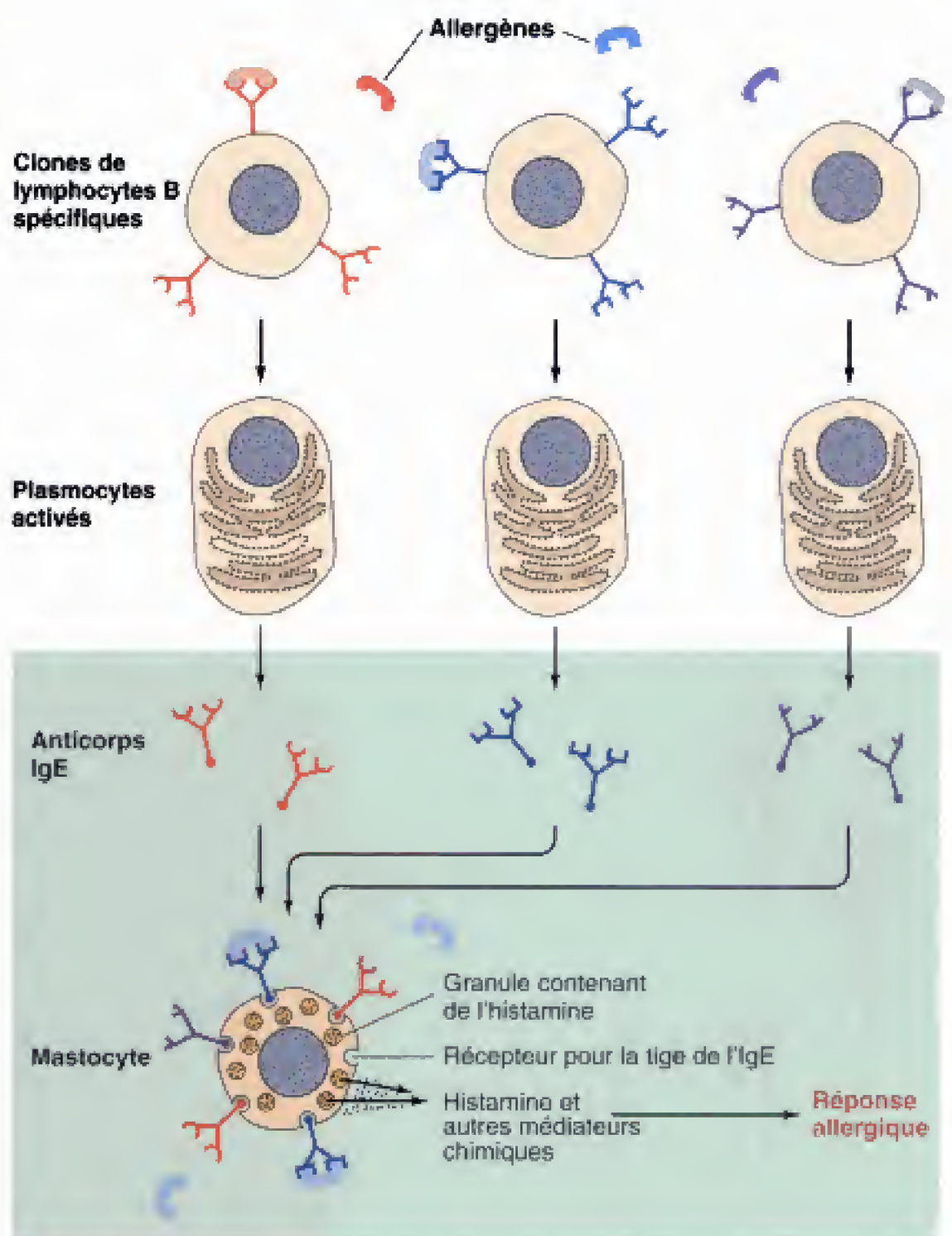
Les médiateurs libérés sont responsables des manifestations de l'hypersensibilité immédiate. Les plus importants des médiateurs sont les suivants :

1. L'histamine à l'origine de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité capillaire et de l'œdème.
2. La « *slow-reactive substance of anaphylaxis* » (SRS-A) qui est un médiateur paracrine (dont on sait maintenant qu'elle appartient, comme les prostaglandines, à une famille de dérivés de l'acide arachidonique membranaire, les *leucotriènes*, NdT) et qui est, entre autres, responsable de la contraction durable des muscles lisses (notamment celui des voies aériennes dans l'asthme) et de la fuite de plasma hors des capillaires.
3. Le facteur chimiotactique des éosinophiles qui attire les éosinophiles dans la région. Il est notable que les éosinophiles produisent des enzymes qui inactivent le SRS-A et peut-être aussi inhibent l'histamine ce qui pourrait être un « interrupteur » capable de limiter la réponse allergique.

### SYMPTÔMES DE L'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

Les symptômes dépendent de l'allergène, de sa voie de pénétration dans l'organisme, de facteurs associés mal connus par exemple la pollution atmosphérique en cas d'allergène contenu dans l'air, et de facteurs individuels, probablement de nature génétique, encore plus mal connus. (On ne sait pas à l'heure actuelle pourquoi certains sujets seulement se sensibilisent contre les antigènes ubiquitaires comme les acariens ou les pollens, NdT). Les allergènes contenus dans l'air, comme les pollens et les acariens, sont chez certains sujets responsables de troubles localisés aux voies aériennes supérieures, c'est le **rhume des foins** (dans lequel la congestion de la muqueuse et l'hypersécrétion de mucus sont responsables de l'obstruction et de l'écoulement nasaux) et chez d'autres causent la réponse des petites voies aériennes causant l'**asthme** (dans lequel la congestion de la muqueuse et la contraction du muscle lisse des bronches sont cause d'étouffement). L'**urticaire** caractérisé par la démangeaison, le gonflement et la rougeur localisés de la peau est aussi une manifestation courante d'allergie notamment après ingestion d'allergènes alimentaires. Une réaction allergique du tube digestif en réponse à un allergène ingéré peut être cause de diarrhée.

Pour important que soit le rôle de l'histamine, le traitement par les médicaments antihistaminiques est souvent peu efficace, sauf dans le rhume des foins, parce que l'histamine n'est pas le seul médiateur en cause.



● FIGURE 11-32

**Rôle des anticorps IgE et des mastocytes dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.** Les clones de lymphocytes B se transforment en plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines E (anticorps IgE) au contact de l'allergène auquel ils sont sensibilisés. La tige des IgE (fragment Fc), quelle que soit la spécificité des sites antigéniques de leurs fragments Fab, se fixe à des récepteurs spécifiques des mastocytes et des basophiles. À la différence des lymphocytes B, chaque mastocyte est porteur de nombreux anticorps récepteurs capables de se lier à différents antigènes. La liaison d'un antigène avec son récepteur spécifique à la surface d'un mastocyte déclenche la sécrétion par celui-ci d'histamine et d'autres médiateurs responsables de la réponse allergique.

### CHOC ANAPHYLACTIQUE

Dans certains cas, notamment quand l'allergène passe dans la circulation (cas par exemple du venin après piqûre d'abeille ou une injection de pénicilline chez un sujet sensibilisé) ou quand il y a production massive de médiateurs au cours d'une réponse locale, une réaction généralisée extrêmement grave a lieu, le **choc anaphylactique**. L'hypotension artérielle, due à la vasodilatation et à la fuite de plasma vers les espaces intersticiels causée par l'augmentation généralisée de la perméabilité capillaire, caractérise le choc circulatoire (cf. p. 308). L'atteinte des voies aériennes, œdème du larynx (passage rétréci à l'origine de la trachée, là où se trouvent les cordes vocales) et des bronches (spasme du muscle lisse et œdème) bloquent le passage de l'air et sont cause d'étouffement. En l'absence de traitement d'extrême urgence,



essentiellement l'injection d'adrénaline (une hormone de la glande médullosurrénale qui est un vasoconstricteur et un bronchodilatateur très actif) le choc anaphylactique peut être mortel très rapidement. C'est cette violente réaction qui rend si dangereuse une simple piqûre d'abeille ou une administration unique de pénicilline chez un sujet sensibilisé.

### **HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE ET ABSENCE DE VERS PARASITES**

L'hypersensibilité immédiate est très différente de la réponse typique à IgG contre une infection bactérienne mais est étonnamment semblable à celle causée par un ver parasite. Des caractéristiques communes de la réponse immunitaire aux allergènes et aux vers parasites sont la production d'anticorps de type IgE et l'activité accrue des basophiles et des éosinophiles. Ceci a conduit à penser que les allergènes inoffensifs préparent une réponse immunologique utile pour la lutte contre les vers. Les mastocytes sont concentrés dans des régions où les vers parasites (et les allergènes) peuvent entrer en contact avec l'organisme. Les vers parasites peuvent pénétrer dans l'organisme à travers la peau et la paroi du tube digestif ou se fixer à la muqueuse digestive. Certains parasites transitent par les poumons à un certain stade de leur cycle de vie. On pense que certains éléments de la réponse à IgE servent à écarter ces envahisseurs. Par exemple, la réponse inflammatoire de la peau pourrait contenir les vers parasites essayant de s'y enfouir, la toux pourrait expulser des vers migrant par les poumons et la diarrhée pourrait éliminer des vers fixés à elle. Des études épidémiologiques suggèrent que l'incidence des allergies dans un pays augmente d'autant plus qu'il y a moins de parasites. L'hypersensibilité immédiate apparemment sans objet contre des allergènes anodins pourrait donc mettre en place un système de défense immunitaire affûté mais restant inemployé en l'absence de parasites.

### **HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE**

Quelques allergènes sont cause d'hypersensibilité retardée, une réponse immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T, plutôt que d'une réponse immédiate aux IgE. Certains allergènes tels que des agents chimiques avec lesquels la peau est souvent en contact, par exemple les cosmétiques, les produits de nettoyage domestique et le nickel des boucles de sous-vêtements, sont souvent en cause. La réponse est habituellement une éruption cutanée qui est maximale entre un et trois jours après le contact avec l'allergène auquel le système des cellules T a été préalablement sensibilisé. Ces allergènes ne lésent pas directement la peau mais entraînent la formation de cellules T spécifiques y compris de lymphocytes à mémoire. Après un contact ultérieur, des lymphocytes T activés migrent dans la peau et se lient à l'antigène ce qui entraîne l'apparition de manifestations désagréables comme l'eczéma.

Les différences entre l'hypersensibilité immédiate et l'hypersensibilité retardée sont résumées dans le ▲ tableau 11-6. Ainsi se termine l'exposé des mécanismes immunitaires internes. Il reste à envisager les défenses externes qui forment la première ligne de défense face à des envahisseurs étrangers.

## **DÉFENSES EXTERNES**

Les défenses contre les agressions par des microbes étrangers ne relèvent pas uniquement des mécanismes immunitaires qui combattent ceux-ci après qu'ils aient pénétré dans l'organisme. En plus du système immunitaire interne, l'organisme possède des défenses externes qui s'opposent à la pénétration microbienne. Les mécanismes de défense les plus apparents sont la peau qui recouvre l'organisme et les muqueuses qui tapissent les organes creux dont le contenu est en continuité avec l'environnement.

### **■ La peau comporte l'épiderme externe et protecteur, et le derme interne fait de tissu conjonctif**

La peau n'est pas seulement une barrière mécanique entre l'environnement extérieur et les tissus sous-jacents mais a un rôle de défense active ainsi que d'autres fonctions. La peau est faite de deux couches, l'*épiderme* superficiel et le *derme* profond (● figure 11-33).

#### **ÉPIDERME**

L'épiderme est fait de nombreuses couches de cellules épithéliales. Les plus profondes sont faites de cellules cuboïdes, vivantes, en division rapide tandis que les couches superficielles sont faites de cellules mortes et plates. L'épiderme n'est pas vascularisé ; ses cellules sont approvisionnées par diffusion à partir du dense réseau vasculaire du derme. Les cellules jeunes des couches profondes poussent continuellement vers la surface les cellules âgées de plus en plus loin de leur source d'approvisionnement. Ceci, joint au fait qu'elles sont soumises sans arrêt à des agressions mécaniques, fait qu'elles meurent et s'aplatissent. Les cellules de l'épiderme sont liées étroitement entre elles par des desmosomes (cf. p. 48) qui sont reliés à des filaments intracellulaires de kératine (cf. p. 37) et forment ainsi une couverture solide et jointive. Pendant la maturation, des filaments de kératine s'accumulent dans les cellules et s'organisent en réseau dans le cytoplasme. Quand les cellules superficielles meurent, ce réseau demeure formant une couche résistante et protectrice de kératine. Comme les squames (petites lamelles) de kératine sont abrasées en permanence, elles sont remplacées grâce à la division et à la migration vers la surface de cellules épidermiques profondes. La vitesse de division et l'épaisseur de la couche de kératine varient selon les endroits. Celle-ci est d'autant plus épaisse que la peau est soumise à de plus fortes pressions par exemple à la plante des pieds. La couche de kératine est imperméable à l'air, pratiquement imperméable à l'eau et à la plupart des substances. Elle s'oppose au passage de matière dans les deux sens entre l'environnement et l'intérieur de l'organisme, notamment à la perte d'eau et de substances vitales ainsi qu'à la pénétration de matériaux étrangers.



L'importance de cette couche protectrice pour la conservation de liquide est rendue évidente par les brûlures graves. Non seulement, les tissus profonds ne sont plus protégés contre l'infection microbienne mais la fuite d'eau et de protéines est encore plus dangereuse. Elle est d'autant plus importante que la surface de la brûlure est plus grande et peut être cause d'insuffisance circulatoire menaçant la survie.

La peau s'oppose aussi à l'entrée dans l'organisme de la plupart des matériaux, bactéries et substances chimiques qui entrent



dans le derme et l'épiderme. Chacune de ces cellules a une fonction déterminée.

Les **mélanocytes** produisent un pigment, la **mélanine**. La quantité et le type de mélanine, pigment qui, noir, brun, jaune ou rouge, est à l'origine des différences de teinte de la peau selon les races et les individus. Outre cette détermination génétique du contenu de la peau en mélanine, celui-ci augmente sous l'effet des rayons ultraviolets du soleil. C'est le bronzage qui a un rôle protecteur en réduisant l'absorption par la peau de rayons ultraviolets nocifs (l'exposition excessive au soleil notamment dans l'enfance est le principal responsable des cancers de la peau dont la fréquence augmente rapidement en raison de la mode du bronzage, NdT).

Les **kératinocytes** sont les cellules les plus abondantes de l'épiderme et sont, comme leur nom l'indique, spécialisés dans la production de **kératine**. En mourant, ils forment la couche superficielle, protectrice de l'épiderme et sont responsables de la formation des ongles et de la gaine de kératine des poils. Plus surprenante est la découverte récente que les kératinocytes participent aux mécanismes de défense immunitaire de la peau en sécrétant des médiateurs chimiques. Ils sécrètent l'**interleukine 1** (produite aussi par les macrophages) qui agit localement sur la maturation des lymphocytes T qui se localisent dans la peau.

Deux autres variétés cellulaires ont un rôle dans l'immunité. Les **cellules de Langerhans** qui proviennent de la moelle osseuse sont des cellules présentatrices d'antigènes. La peau n'est donc pas uniquement une barrière mécanique mais certaines de ses cellules alertent des lymphocytes quand elle est franchie par des microorganismes. Les cellules de Langerhans présentent les antigènes à des lymphocytes T auxiliaires résidents ce qui stimule leur réponse. Par contre les **cellules de Granstein** freineraient cette réponse ; ce sont les cellules de la peau découvertes le plus récemment et les plus mal comprises des cellules immunologiques de celle-ci. Les cellules de Langerhans semblent plus sensibles à l'action délétère des rayons ultra-violets (comme ceux du soleil) que les cellules de Granstein. Leur diminution pourrait déséquilibrer la réponse immunitaire en faveur d'un effet supprimeur des lymphocytes plutôt qu'auxiliaire ; ceci rendrait la peau plus vulnérable à l'infection et au cancer.

## ■ Les organes creux disposent de mécanismes protecteurs contre les agents pathogènes

Des systèmes de défense protègent l'organisme contre la pénétration d'agents pathogènes non seulement à travers la peau mais aussi à travers le revêtement des organes creux dont le contenu est en continuité avec l'environnement extérieur, notamment les appareils digestif, respiratoire et urinaire. Ces appareils disposent de différents moyens de défense.

### DÉFENSES DE L'APPAREIL DIGESTIF

La salive, sécrétée dans la bouche à l'entrée du tube digestif, contient des enzymes qui lysent certaines bactéries. Des bactéries « amicales » qui vivent dans la cavité buccale convertissent les nitrates d'origine alimentaire en nitrites. L'acidification des nitrites dans l'estomac donne naissance à du monoxyde d'azote qui est toxique pour de nombreux microorganismes. Beaucoup des germes qui survivent sont déglutis et tués dans l'estomac par le suc gastrique très acide. Plus en aval, la paroi du tube digestif contient du tissu lymphoïde (GALT pour « Gut-Asso-

ciated Lymphoid Tissue »). Ces mécanismes ne sont cependant pas efficaces à 100 % et il existe une flore microbienne intestinale normale notamment dans la partie terminale de l'intestin grêle et le gros intestin. Cette population microbienne inoffensive normale a un rôle protecteur contre le développement de microbes pathogènes dans l'intestin en entrant en compétition avec ceux qui ont survécu aux moyens de défense antimicrobienne des régions du tube digestif situées en amont. La destruction de la flore intestinale normale par certains traitements antibiotiques peut être cause de la prolifération de germes pathogènes résistants dans l'intestin, à l'origine de diarrhée.

### DÉFENSE DE L'APPAREIL GÉNITO-URINAIRE

Il existe aussi des conditions hostiles à l'infection microbienne de l'appareil génito-urinaire de sorte que les urines sont normalement stériles. L'urine et les sécrétions vaginales sont protégées contre les infections par leur acidité normale. Les organes génito-urinaires sécrètent du mucus gluant qui capture les germes pathogènes comme du papier tue-mouche. Les germes sont ensuite capturés par les phagocytes ou éliminés quand les organes se vident (par exemple ils sont emportés avec l'urine).

### DÉFENSES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

L'appareil respiratoire est lui aussi équipé de plusieurs types de défenses. Les voies aériennes et les alvéoles pulmonaires forment la plus grande des surfaces de l'organisme exposées à l'environnement, environ trente fois la surface de la peau. Les plus grosses particules sont arrêtées par les poils à l'entrée des fosses nasales. Du tissu lymphoïde, *végétations adénoïdes* et *amygdales*, procure une protection immunologique à l'entrée des voies aériennes. La partie postérieure des fosses nasales et les grosses voies aériennes sont tapissées par un épithélium cilié et sécrèteur de mucus. Les cils battent de façon coordonnée d'avant en arrière dans les fosses nasales et vers l'origine de la trachée dans les voies aériennes (cf. p. 36). Les voies aériennes sont recouvertes d'une épaisse couche de mucus gluant sécrété par les cellules épithéliales. Les battements des cils entraînent le mucus, les particules, comme la poussière, et les microbes qui y adhèrent vers le pharynx. L'ensemble constitué par les cils et le mucus est appelé le **tapis roulant muqueux**. Le mucus est expectoré ou le plus souvent dégluti sans que le sujet s'en rende compte ; les particules étrangères qui ne sont pas digestibles sont éliminées dans les fèces. Le mucus contient aussi des anticorps, les immunoglobines IgA qui contribuent à la défense contre l'infection. Il y a en plus abondance de phagocytes spécialisés, les macrophages notamment (mais pas uniquement) dans les alvéoles pulmonaires (**macrophages alvéolaires**), qui débarrassent les alvéoles des produits étrangers. (Il y a en plus dans la paroi des voies aériennes elles-mêmes des cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques, et des lymphocytes qui appartiennent avec les formations lymphoïdes de l'intestin au tissu lymphoïde associé aux muqueuses. En outre les muqueuses digestives et aériennes produisent de petites protéines, les *défensines* qui sont des antibiotiques naturels et contribuent à la défense des muqueuses contre l'infection, NdT). La toux et l'éternuement sont aussi un moyen de défense des voies aériennes. Ces réflexes familiers causent un violent courant aérien qui expulse les corps étrangers ou irritants de la trachée (*toux*) ou du nez (*éternuements*).





La fumée de cigarette perturbe les moyens de défense des voies aériennes. L'inhalation de la fumée d'une cigarette paralyse pendant plusieurs heures les cils de l'épithélium et le tabagisme chronique lèse à la longue les cellules épithéliales. Ceci s'oppose à l'évacuation normale du mucus et favorise donc la stagnation dans les voies aériennes de substances néfastes notamment de carcinogènes. De plus, la fumée de cigarette a un effet toxique sur les macrophages alvéolaires dont la capacité de phagocyter les matériaux étrangers est inhibée. Enfin la fumée de tabac est irritante et entraîne la sécrétion excessive de mucus ce qui, en association avec la diminution des battements ciliaires, tend à encombrer les voies aériennes. La toux des fumeurs en est la rançon. Du fait de ces effets néfastes, le tabagisme est un facteur de risque considérable du cancer du poumon et de l'insuffisance respiratoire. Les polluants atmosphériques contiennent des substances similaires à celles de la fumée de tabac en plus de substances chimiques industrielles.

L'appareil respiratoire est étudié de façon plus approfondie dans le prochain chapitre.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Le sang contribue de différentes manières à l'homéostasie. Premièrement, la composition du liquide interstitiel, qui est le véritable environnement des cellules et avec lequel se font leurs échanges, dépend de celle du plasma. En effet, du fait de l'importance des échanges entre le plasma et le liquide interstitiel, tous deux ont sensiblement la même composition à l'exception toutefois des protéines confinées dans le plasma. Le sang est le moyen de transport rapide de matériel entre les cellules et le liquide interstitiel a le rôle d'un intermédiaire.

Il est indispensable pour l'homéostasie que l'apport par le sang d' $O_2$  et de nutriments compense continuellement leur consommation par les cellules et que les déchets qu'elles génèrent soient éliminés par le sang au fur et à mesure de leur production. Il est aussi indispensable que le sang transporte les messagers hormonaux de leur site de production vers les lieux distants de leur action. Une substance contenue dans le sang atteint n'importe quel endroit dans l'organisme en quelques secondes alors que cela prendrait des mois par diffusion dans un organisme multicellulaire de grande taille, comme l'organisme humain, ce qui serait incompatible avec la vie. Par contre, la diffusion est le moyen efficace des échanges de matière sur de courtes distances entre le sang, le liquide interstitiel et les cellules.

Le sang est un moyen de transport efficace dans l'organisme. Par exemple, l' $O_2$  indispensable est peu soluble dans l'eau mais le sang dispose de transporteurs spécialisés, les érythrocytes (glo-

bules rouges), qui sont bourrés d'hémoglobine, une molécule complexe qui transporte l' $O_2$ . De façon analogue de nombreux messagers hormonaux insolubles dans l'eau sont véhiculés dans le sang par des transporteurs protéiques.

Des constituants particuliers du sang ont des rôles liés à l'homéostasie mais indépendants de sa fonction de transporteur :

- Le sang participe par son pouvoir tampon au maintien du pH approprié du milieu intérieur.
- Le sang contribue à la régulation de la température de l'organisme en absorbant la chaleur produite dans les tissus comme les muscles squelettiques actifs et en la répartissant dans l'organisme. En particulier l'excès de chaleur est transporté par la circulation cutanée vers la peau pour y être éliminé vers l'environnement.
- Le sang contient des électrolytes importants pour l'excitabilité des membranes si importante pour le bon fonctionnement des cellules nerveuses et musculaires.
- Les électrolytes du plasma sont également importants pour les mouvements de l'eau par osmose entre les milieux extracellulaire et intracellulaire. Les protéines du plasma ont un rôle essentiel dans la répartition de l'eau entre le plasma et le liquide interstitiel.
- Les plaquettes et les facteurs de coagulation contribuent aussi à l'homéostasie en limitant la perte de sang en cas de lésion vasculaire.
- Les leucocytes (globules blancs du sang), leurs produits de sécrétion et certaines protéines plasmatiques tels les anticorps, constituent le système de défense immunitaire. Ce système défend l'organisme contre les agents responsables de maladies, détruit les cellules cancéreuses et ouvre la voie à la cicatrisation et à la réparation tissulaire en enlevant les débris des cellules lésées ou mortes. Ceci contribue à l'homéostasie en maintenant les cellules dans un environnement sain. Sans moyen de défense la survie l'organisme serait impossible.

La peau contribue aussi à l'homéostasie par son rôle de barrière entre l'environnement et l'intérieur de l'organisme. Elle s'oppose à l'entrée dans l'organisme d'agents pathogènes et de substances chimiques toxiques de l'environnement. Elle contribue aussi à la régulation de la température de l'organisme essentielle pour l'homéostasie grâce à la circulation cutanée et à la production de sueur. La quantité de chaleur transportée vers la peau pour être dissipée dans l'environnement dépend du débit de sang chaud venu de la profondeur et passant dans la peau.

D'autres appareils dont la cavité est en continuité avec le milieu extérieur, tels que les appareils digestif, génito-urinaire et respiratoire ont aussi des moyens de défense contre la pénétration dans l'organisme d'agents de l'environnement potentiellement néfastes.



## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (p. 315)

- Le sang comporte trois variétés de cellules — globules rouges (érythrocytes), globules blancs (leucocytes) et plaquettes (thrombocytes) — en suspension dans le plasma liquide (cf. *tableau 11-1*).
- Les 5 à 5,5 litres de sang d'un adulte sont faits de 42 à 45 % d'érythrocytes, moins de 1 % de leucocytes et plaquettes et 55 à 58 % de plasma. Le pourcentage du volume du sang occupé par les érythrocytes est l'hématocrite.

### Plasma (pp. 315-317)

- Le plasma est un liquide aqueux complexe qui sert de milieu de transport pour les substances véhiculées dans le sang.
- Les substances inorganiques les plus abondantes dans le plasma sont  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ . Les constituants organiques les plus abondants sont les protéines.

### Érythrocytes (pp. 317-321)

- Les érythrocytes, ou globules rouges, sont spécialisés dans le transport de l' $\text{O}_2$  par le sang. Ils ne contiennent ni noyau, ni organites, ni ribosomes et sont bourrés d'hémoglobine, une molécule contenant du fer capable de fixer de l' $\text{O}_2$  de façon réversible. L'hémoglobine est indispensable au transport de l' $\text{O}_2$  car celui-ci est peu soluble dans l'eau. L'hémoglobine contribue aussi au transport de  $\text{CO}_2$  et de  $\text{H}^+$  qui se lient à elle de façon réversible (cf. *figure 11-3*).
- La durée de vie des érythrocytes, qui sont incapables de renouveler leurs éléments constitutifs, est de 120 jours environ.
- Des cellules-souches pluripotentes indifférenciées de la moelle osseuse produisent toutes les lignées de cellules sanguines (cf. *figure 11-12*). La production d'érythrocytes ou érythropoïèse, assure le remplacement de ceux qui disparaissent de sorte que leur nombre reste constant. L'érythropoïétine sécrétée par les reins en réponse à la diminution de l' $\text{O}_2$  est l'hormone qui stimule l'érythropoïèse (cf. *figure 11-4*).

### Plaquettes et hémostase (pp. 321-326)

- Les plaquettes sont des fragments de gros mégacaryocytes de la moelle osseuse (cf. *figure 11-6*).
- Elles ont un rôle important dans l'hémostase en interrompant le saignement à partir de vaisseaux lésés. Les trois grandes étapes de l'hémostase sont 1) le spasme vasculaire, 2) la formation du clou plaquettaire, et 3) la formation du caillot.
- Le spasme réduit le débit du sang dans le vaisseau lésé.
- L'agrégation des plaquettes obture rapidement la brèche. C'est le contact des plaquettes avec le collagène mis à nu dans la paroi du vaisseau endommagé qui déclenche l'agrégation des plaquettes (cf. *figure 11-7*).
- La formation du caillot (coagulation du sang) renforce le clou plaquettaire et transforme le sang en un gel fixé sur place.
- La majorité des facteurs de la coagulation sont des protéines présentes dans le sang sous la forme de précurseurs inactifs. Quand un vaisseau est endommagé, la mise à nu du collagène est à l'origine de la cascade de réactions aboutissant à l'activation successive des différents précurseurs dont le terme est la conversion du fibrinogène en fibrine (cf. *figure 11-9*).
- La fibrine, une molécule filamenteuse insoluble, forme l'armature du caillot dans lequel sont emprisonnées des cellules sanguines qui le complètent (cf. *figure 11-8*).
- Le sang qui s'est échappé hors des vaisseaux et a gagné les tissus coagule sur place sous l'effet de la thromboplastine tissulaire qui met en branle la cascade de la coagulation.

- Une fois qu'ils ont joué leur rôle, les caillots sont dissous par la plasmine, un facteur fibrinolytique activé lui aussi par le collagène dénudé (cf. *figure 11-10*).

### Leucocytes (pp. 326-330)

- Les leucocytes (globules blancs) sont les forces défensives de l'organisme. Ils attaquent les envahisseurs étrangers, détruisent les cellules anormales qui naissent dans l'organisme, et éliminent les débris cellulaires. Avec certaines protéines plasmatiques, les leucocytes constituent le système immunitaire.
- Les agresseurs les plus courants sont les bactéries et les virus.
- Il y a cinq variétés de leucocytes dont les rôles sont différents. 1) Les neutrophiles, phagocytes spécialisés, sont importants pour engloutir les bactéries et les débris. 2) Les éosinophiles sont les spécialistes de l'attaque des vers parasites et ont un rôle-clé dans les manifestations allergiques. 3) Les basophiles libèrent de l'histamine, également importante dans les réactions allergiques, et l'héparine qui contribue à éliminer du sang les particules lipidiques. 4) Les monocytes, après avoir quitté le sang et élu domicile dans les tissus, grossissent et deviennent les grosses cellules phagocytaires appelées macrophages. 5) Les lymphocytes sont les principaux acteurs des réponses immunitaires spécifiques acquises (cf. *figure 11-11*).
- Les leucocytes sont seulement en transit dans le sang entre leur lieu de production et de stockage dans la moelle osseuse (et aussi dans les tissus lymphoïdes pour les lymphocytes) et l'endroit où ils agissent dans les tissus (cf. *figure 11-13*). À un moment donné, la majorité des leucocytes est dans les tissus en mission de surveillance ou engagées dans des activités de défense.
- L'immunité, qui est la capacité de l'organisme à résister et à éliminer des agresseurs étrangers dangereux et les cellules devenues cancéreuses, inclut des réponses innées non spécifiques et acquises spécifiques. Les réponses innées défendent de façon non spécifique contre des matériaux étrangers même s'ils sont rencontrés pour la première fois tandis que les réponses spécifiques visent à la destruction d'agresseurs auxquels l'organisme a déjà été confronté et contre lesquels il s'est spécialement préparé (cf. *tableau 11-3*, p. 345).

### Réponses immunitaires innées (pp. 330-335)

- Les défenses immunitaires non spécifiques, qui sont la première ligne de défense contre des cellules atypiques (étrangères, mutantes ou lésées) présentes dans l'organisme, comprennent l'inflammation, l'interféron, les cellules tueuses naturelles et le système du complément.
- L'inflammation est une réponse non spécifique à la pénétration d'un envahisseur étranger ou à une lésion tissulaire ; les phagocytes professionnels (neutrophiles et macrophages dérivés de monocytes) et leurs sécrétions en sont les principaux exécutants.
- Les cellules phagocytaires détruisent les cellules étrangères ou endommagées par la phagocytose et par la libération de substances chimiques létales.
- La vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité capillaire dans la zone envahie ou lésée causées par l'histamine facilitent l'arrivée de leucocytes phagocytaires supplémentaires et de précurseurs protéiques inactifs cruciaux au cours de la réponse inflammatoire comme les facteurs de coagulation et les protéines du complément. Les modifications vasculaires sont les grands responsables des manifestations locales de l'inflammation à savoir la rougeur, le gonflement et la douleur (cf. *figure 11-14*).
- L'interféron est libéré de façon non spécifique par les cellules infectées par un virus et inhibe transitoirement la multiplication



## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (Réponses. A-43).

1. Vrai ou faux. L'hémoglobine transporte seulement l'O<sub>2</sub>.
2. Vrai ou faux. Les érythrocytes proviennent des mêmes cellules souche pluripotentes que les leucocytes et les plaquettes.
3. Vrai ou faux. Les globules blancs passent la majorité de leur temps dans le sang circulant.
4. Vrai ou faux. Le système du complément ne peut être activé que par des anticorps.
5. Vrai ou faux. Les réponses immunitaires spécifiques sont exécutées par les neutrophiles.
6. Vrai ou faux. L'immunité acquise contre une maladie donnée ne peut être acquise qu'en contractant réellement la maladie.
7. Vrai ou faux. La réponse immunitaire secondaire est plus précoce et plus puissante que la réponse primaire.
8. Les messagers chimiques autres que les anticorps produits par les lymphocytes portent le nom générique de \_\_\_\_\_.
9. Parmi les activités suivantes laquelle/lesquelles *n'est pas/ne sont pas* le fait des protéines du plasma ?
  - a. contribution à la rétention d'eau dans les vaisseaux sanguins
  - b. rôle important dans la coagulation du sang
  - c. liaison et transport de certaines hormones dans le sang
  - d. transport d'O<sub>2</sub> dans le sang
  - e. activité d'anticorps
  - f. contribution au pouvoir tampon du sang.
10. Parmi les événements suivants, lequel/lesquels *n'est pas/ne sont pas* déclenché(s) directement par la mise à nu du collagène d'un vaisseau lésé ?
  - a. spasme vasculaire
  - b. agrégation plaquettaire
  - c. activation de la cascade du complément
  - d. activation du plasminogène.
11. Parmi les énoncés suivants portant sur les leucocytes, lequel/lesquels est/sont *inexact(s)* ?
  - a. les monocytes se transforment en macrophages
  - b. les lymphocytes T se transforment en plasmocytes sécrétant des anticorps
  - c. les neutrophiles sont des phagocytes professionnels très mobiles
  - d. les basophiles libèrent de l'histamine
  - e. les lymphocytes proviennent en grande partie des tissus lymphoïdes.
12. Faire correspondre le mécanisme (1 à 8) et le nom de la maladie (a à h) dont il est responsable :
 

|                                                                  |                                       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ____ 1. défaut de facteur intrinsèque                            | (a) anémie hémolytique                |
| ____ 2. carence en fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine | (b) anémie aplastique                 |
| ____ 3. destruction de la moelle osseuse                         | (c) anémie par carence nutritionnelle |
| ____ 4. perte anormale de sang                                   | (d) anémie hémorragique               |
| ____ 5. prolifération de type tumoral de la moelle osseuse       | (e) anémie pernicieuse                |
| ____ 6. insuffisance de sécrétion d'érythropoïétine              | (f) anémie d'origine rénale           |
|                                                                  | (g) polyglobulie primaire             |
|                                                                  | (h) polyglobulie secondaire           |

- \_\_\_\_ 7. destruction excessive d'érythrocytes circulants
- \_\_\_\_ 8. vie en haute altitude

### 13. Faire correspondre

- |                                                                                                                                        |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ____ 1. famille de protéines intervenant dans la défense non spécifique contre l'infection virale                                      | (a) système du complément       |
| ____ 2. réponse à une lésion tissulaire dans laquelle les neutrophiles ont un rôle essentiel                                           | (b) cellules tueuses naturelles |
| ____ 3. ensemble de protéines qui causent la destruction de cellules étrangères quand elles sont activées                              | (c) interféron                  |
| ____ 4. cellules de type lymphocytaires qui causent spontanément la lyse de cellules cancéreuses et de cellules infectées par un virus | (d) inflammation                |

### 14. Choisir une réponse (a, b ou c) pour indiquer si la propriété (1 à 12) du système immunitaire appartient à l'immunité humorale, à l'immunité cellulaire ou aux deux :

- |                                                                                                                                               |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ____ 1. repose sur la sécrétion d'anticorps                                                                                                   | a. immunité humorale                        |
| ____ 2. dépend des lymphocytes B                                                                                                              | b. immunité cellulaire                      |
| ____ 3. dépend des lymphocytes T                                                                                                              | c. immunité humorale et immunité cellulaire |
| ____ 4. repose sur des lymphocytes éduqués dans le thymus                                                                                     |                                             |
| ____ 5. déclenchée par la liaison d'un antigène aux lymphocytes porteurs du récepteur correspondant                                           |                                             |
| ____ 6. comporte la formation de lymphocytes à mémoire à la suite de la rencontre initiale avec un antigène                                   |                                             |
| ____ 7. est dirigée prioritairement contre les cellules infectées par un virus                                                                |                                             |
| ____ 8. protège prioritairement contre les agressions microbiennes                                                                            |                                             |
| ____ 9. détruit directement les cellules cibles                                                                                               |                                             |
| ____ 10. intervient dans le rejet de tissu transplanté                                                                                        |                                             |
| ____ 11. nécessite la liaison de lymphocytes et d'antigènes libres extracellulaires                                                           |                                             |
| ____ 12. nécessite la liaison de lymphocytes à un antigène étranger et à un antigène du soi présents à la surface de cellules de l'organisme. |                                             |





L'énergie est indispensable à l'activité vitale des cellules comme la synthèse des protéines et les transports actifs à travers les membranes cellulaires. Les cellules de l'organisme ont en permanence besoin d' $O_2$  pour le bon fonctionnement des réactions chimiques génératrices d'énergie. La même quantité de  $CO_2$  que celle qui est produite au cours de ces réactions doit être éliminée de l'organisme de façon à prévenir de dangereuses fluctuations du pH (c'est-à-dire pour conserver

l'équilibre acido-basique) puisque le  $CO_2$  donne naissance à l'acide carbonique.

La **respiration** est l'ensemble des phénomènes responsables du transport passif de l' $O_2$  depuis l'atmosphère jusqu'aux tissus et du transport passif concomitant de  $CO_2$  en sens inverse. L'appareil respiratoire contribue à l'homéostasie en échangeant de l' $O_2$  et du  $CO_2$  entre l'atmosphère et le sang. Le sang transporte l' $O_2$  et le  $CO_2$  de l'appareil respiratoire aux tissus.



# Appareil respiratoire

## APERÇU DU CHAPITRE

### INTRODUCTION

- Respiration cellulaire et externe
- Considérations anatomiques

### MÉCANIQUE RESPIRATOIRE

- Étude des pressions
- Cycle respiratoire
- Résistance des voies aériennes
- Comportement élastique des poumons
- Volumes et capacités pulmonaires
- Ventilation pulmonaire et ventilation alvéolaire

### ÉCHANGES GAZEUX PULMONAIRES

- Notion de pression partielle
- Échanges de gaz dans les capillaires pulmonaires et systémiques

### TRANSPORT DES GAZ

- Transport de l'oxygène
- Transport du dioxyde de carbone
- Anomalies des gaz du sang

### CONTRÔLE DE LA RESPIRATION

- Centres de contrôle dans le tronc cérébral
- Origine du rythme de la respiration
- Stimulus chimiques affectant l'importance de la ventilation

## INTRODUCTION

Le rôle essentiel de la respiration est de procurer l'O<sub>2</sub> utilisé par les cellules de l'organisme et d'éliminer le CO<sub>2</sub> qu'elles produisent.

### ■ L'appareil respiratoire n'intervient pas à toutes les étapes de la respiration

La plupart des gens ont dans l'idée que la respiration consiste à inspirer et expirer. En physiologie, le sens du mot respiration est plus étendu. La respiration comprend deux processus séparés mais apparentés : la respiration cellulaire et la respiration externe.

### RESPIRATION INTERNE (CELLULAIRE) ET RESPIRATION EXTERNE

Par **respiration cellulaire** on entend les événements métaboliques intracellulaires qui ont lieu dans les mitochondries et qui consomment de l'O<sub>2</sub> et donnent naissance à du CO<sub>2</sub> lors de la production d'énergie à partir des molécules de nutriments (cf. p. 29). La séquence complète d'événements qui sont en jeu dans l'échange d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> entre les cellules de l'organisme et l'environnement porte le nom de **respiration externe**. Celle-ci, qui est le sujet du chapitre, comporte quatre étapes (● figure 12-1) :

1. Dans les poumons, il y a alternance d'entrée et de sortie d'air de sorte qu'il y a échange d'air entre l'atmosphère (environnement extérieur) et les sacs alvéolaires (*alvéoles*). C'est le fait des phénomènes mécaniques de la **respiration** ou **ventilation**. L'importance de la ventilation est ajustée de telle façon que le débit d'air entre l'environnement et les alvéoles soit asservi aux besoins métaboliques de l'organisme représentés par la consommation d'O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub>.
2. O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> sont échangés par diffusion entre le gaz alvéolaire et le sang contenu dans les capillaires pulmonaires.
3. O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> sont transportés par le sang circulant entre les poumons et les tissus.
4. O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> sont échangés par diffusion entre les capillaires systémiques et les cellules des tissus.



L'appareil respiratoire n'est pas impliqué dans toutes les étapes ci-dessus ; il l'est uniquement dans la ventilation et l'échange d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre le gaz alvéolaire et le sang dans les poumons (étapes 1 et 2). Les autres étapes sont le fait de l'appareil circulatoire.

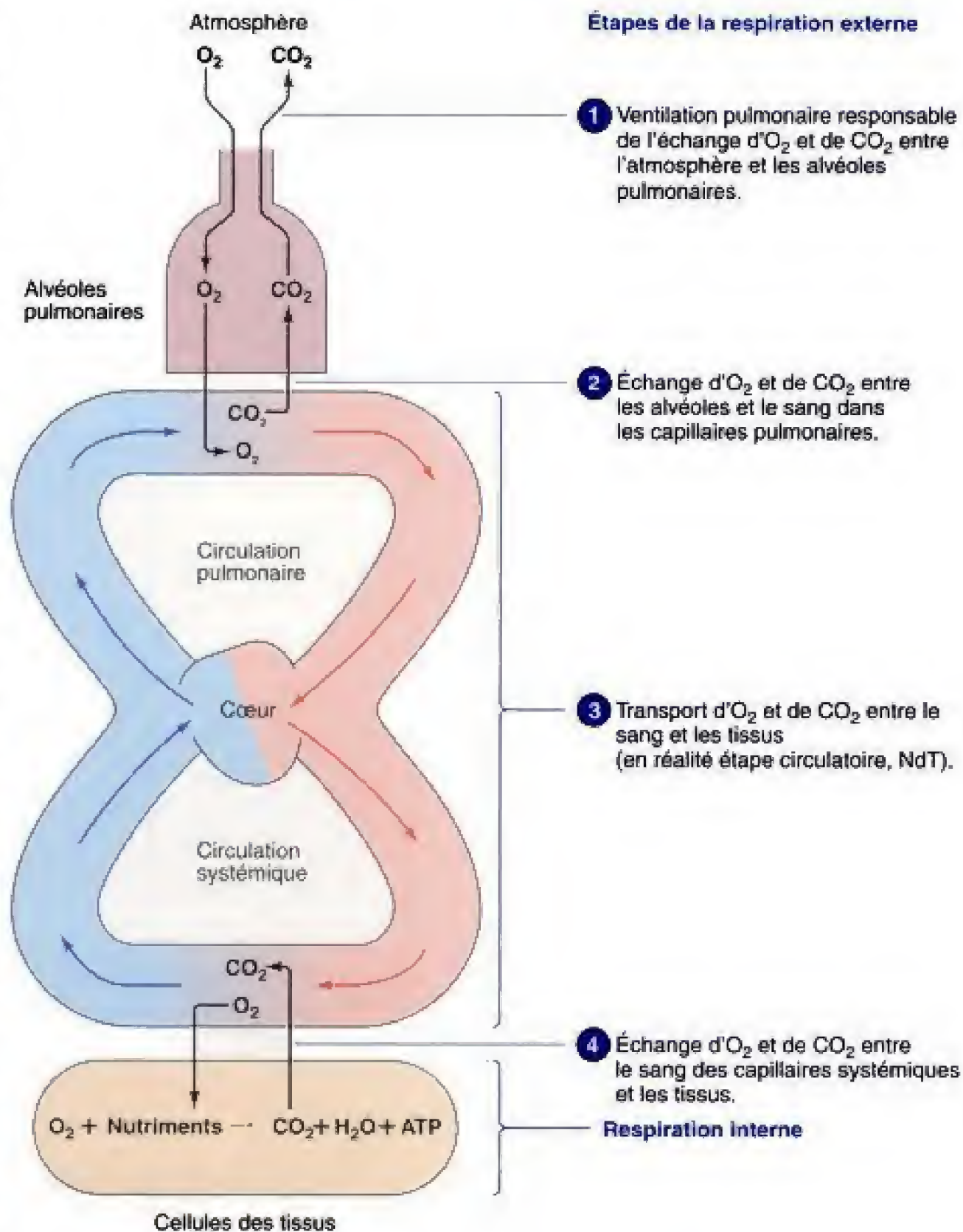
### AUTRES FONCTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

L'appareil respiratoire remplit en outre des fonctions différentes de la respiration :

- Il est une voie de perte d'eau et de chaleur. L'air atmosphérique inspiré est humidifié et réchauffé dans les voies aériennes avant d'atteindre les alvéoles et d'être expiré. L'humidification de l'air inspiré est essentielle pour prévenir le dessèchement de la surface alvéolaire qui perturberait, entre autres choses, la diffusion d' $O_2$  et  $CO_2$ .
- Il facilite le retour veineux (cf. « la pompe respiratoire », p. 302).
- Il contribue au maintien de l'équilibre acido-basique normal en modifiant le débit expiré de  $CO_2$  générateur d'ions  $H^+$ .
- Il permet la parole, le chant et l'émission d'autres sons.
- Il constitue une défense contre l'inhalation de substances étrangères (cf. p. 458).
- Il extrait, modifie ou active divers matériaux transitant par la circulation pulmonaire. La totalité du sang revenant des tissus doit passer par les poumons avant de repartir vers eux. Les poumons occupent donc une situation stratégique pour agir sur des matériaux ayant été ajoutés au sang dans les tissus avant qu'ils ne puissent atteindre d'autres régions de l'organisme portés par le sang artériel. Par exemple, les prostaglandines, une famille de médiateurs chimiques produits dans de nombreux tissus où ils exercent des effets locaux (cf. p. 595) qui seraient passées dans le sang, sont inactivées dans la traversée des poumons de sorte qu'elles n'exercent pas d'effets systémiques.
- Le nez, qui fait partie de l'appareil respiratoire, contient l'organe de l'odorat (cf. p. 178).

### ■ Le passage de l'air entre les alvéoles et l'atmosphère se fait par les voies aériennes

L'appareil respiratoire comprend les voies aériennes extrapulmonaires, le tissu pulmonaire proprement dit, et les composants de la cage thoracique responsables de l'entrée d'air dans les pou-

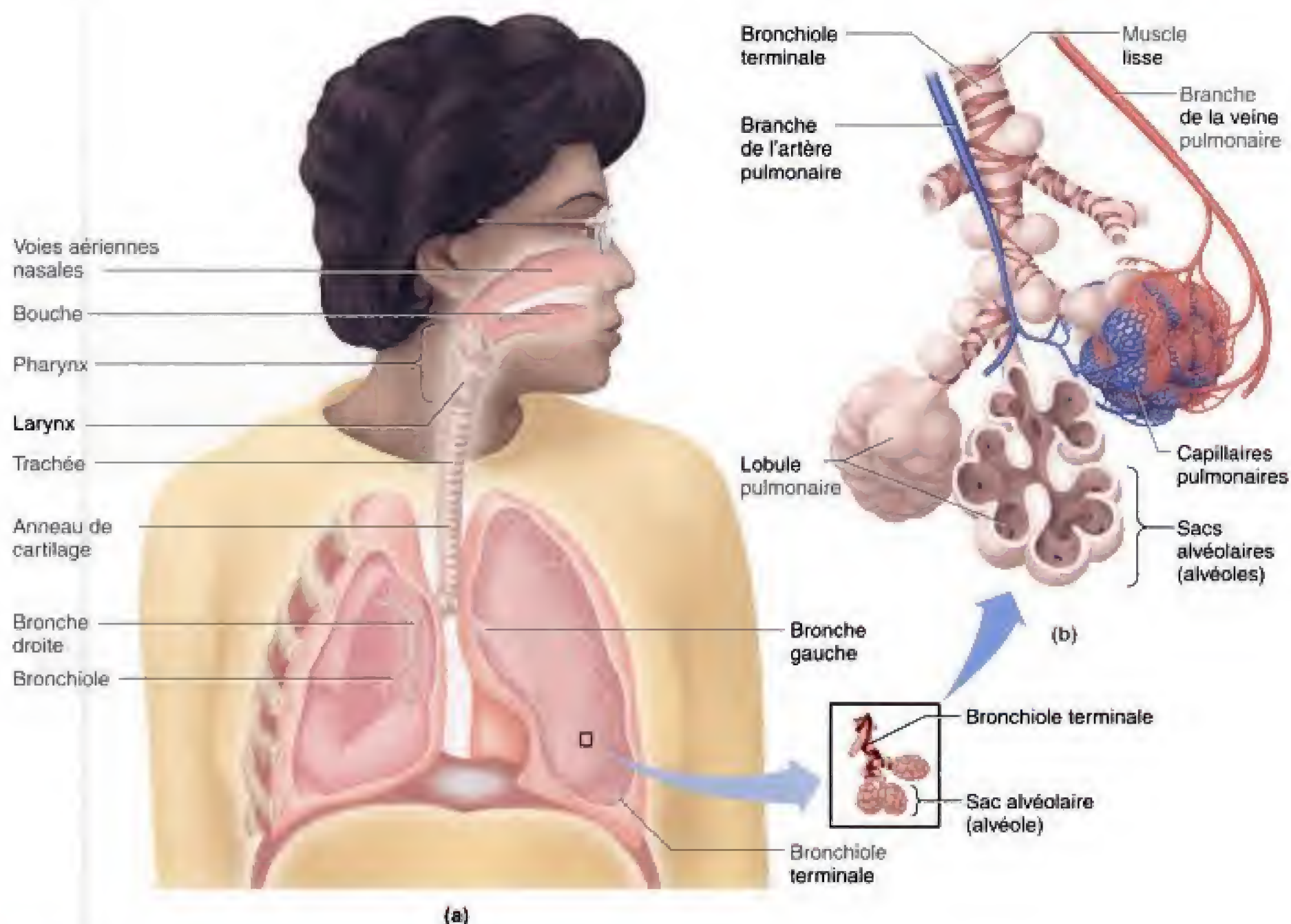


● FIGURE 12-1

**Respiration externe et respiration cellulaire.** La respiration externe comprend les diverses étapes de l'échange d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre l'environnement et les cellules des tissus (étapes 1 à 4). La respiration cellulaire est l'ensemble des réactions chimiques du métabolisme aboutissant à la production d'énergie (ATP) à partir de l' $O_2$  et des nutriments et à la production de  $CO_2$  comme déchet.

mons et de sa sortie hors d'eux. Les voies aériennes sont des canalisations menant l'air de l'atmosphère jusqu'aux alvéoles qui sont le siège exclusif des échanges de gaz entre l'air et le sang. Le nez est le segment initial des voies aériennes (● figure 12-2a). Les voies aériennes nasales débouchent dans le pharynx qui est un passage commun aux appareils respiratoire et digestif et d'où partent la trachée empruntée par l'air en direction des poumons et l'œsophage par où passent les aliments pour gagner l'estomac. L'air passe normalement par le nez vers le pharynx, mais il peut passer aussi par la bouche en cas d'obstruction nasale ; on peut donc respirer par la bouche quand on est enrhumé. Du fait que le pharynx est un lieu de passage commun à l'air et aux





● FIGURE 12-2

Anatomie de l'appareil respiratoire a) Voies aériennes. b) Grossissement d'une grappe d'alvéoles à l'extrémité périphérique des voies aériennes. La plupart des alvéoles forment comme des grappes à l'extrémité des bronchioles terminales. (Quelques alvéoles isolés s'ouvrent le long des bronchioles terminales. Parce que celles-ci sont déjà le siège d'échanges gazeux, elles portent le nom de *bronchioles respiratoires*, NdT).

aliments, il existe des mécanismes réflexes qui ferment l'entrée de la trachée pendant la déglutition de sorte que les aliments gagnent l'œsophage et non pas la trachée. L'orifice supérieur de l'œsophage est clos sauf pendant la déglutition ce qui s'oppose à l'admission d'air dans l'estomac durant la ventilation.

Le larynx, dont la saillie antérieure forme la pomme d'Adam, est situé à l'entrée de la trachée. Les cordes vocales, deux bandes de tissu élastique disposées à l'entrée du larynx, peuvent être étirées et déformées par les muscles laryngés. Quand de l'air passe entre les cordes vocales tendues, elles vibrent produisant ainsi les nombreux sons différents de la parole. Ceux-ci sont modifiés par les lèvres, la membrane palatine et la langue qui en font des sons identifiables. Les cordes vocales ont un rôle indépendant de la phonation pendant la déglutition ; elles viennent alors en étroit contact l'une avec l'autre ce qui ferme l'entrée de la trachée.

La trachée, qui prolonge le larynx, se divise en bronches souches droite et gauche qui entrent dans le poumon correspondant. Dans le poumon, les voies aériennes continuent à se diviser en branches de plus en plus nombreuses, courtes et fines, un peu comme les ramifications des branches d'arbre. Les plus petites des bronches sont les bronchioles. Les alvéoles, qui sont les plus petites cavités aériennes où a lieu l'échange de gaz entre l'air et le sang, sont disposés en grappes à l'extrémité des bronchioles (● figure 12-2b).

■ Les alvéoles, qui sont le siège des échanges gazeux, sont de petites cavités gonflables à paroi mince, contenant du gaz et entourées par les capillaires pulmonaires

La structure des poumons est idéalement adaptée aux échanges gazeux. Selon la loi de la diffusion de Fick la quantité de matière



qui diffuse en un temps donné est d'autant plus importante que la distance à parcourir est plus petite et que la surface à travers laquelle se fait la diffusion est plus grande (cf. p. 52).

Les alvéoles forment des grappes de petites cavités gonflables à paroi mince appendues aux branches terminales des voies aériennes de conduction. Leur paroi est faite d'une seule couche de cellules alvéolaires (pneumocytes) de type I (● figure 12-3a). De même la paroi des capillaires, qui forment un réseau dense autour des alvéoles, est faite d'une seule couche cellulaire. La cloison séparant le gaz alvéolaire du sang des capillaires pulmonaires (membrane alvéolo-capillaire) a seulement  $0,5\ \mu\text{m}$  d'épaisseur (soit environ 50 fois moins qu'une feuille de papier à dessin). La diffusion est facilitée par la finesse de cette membrane.

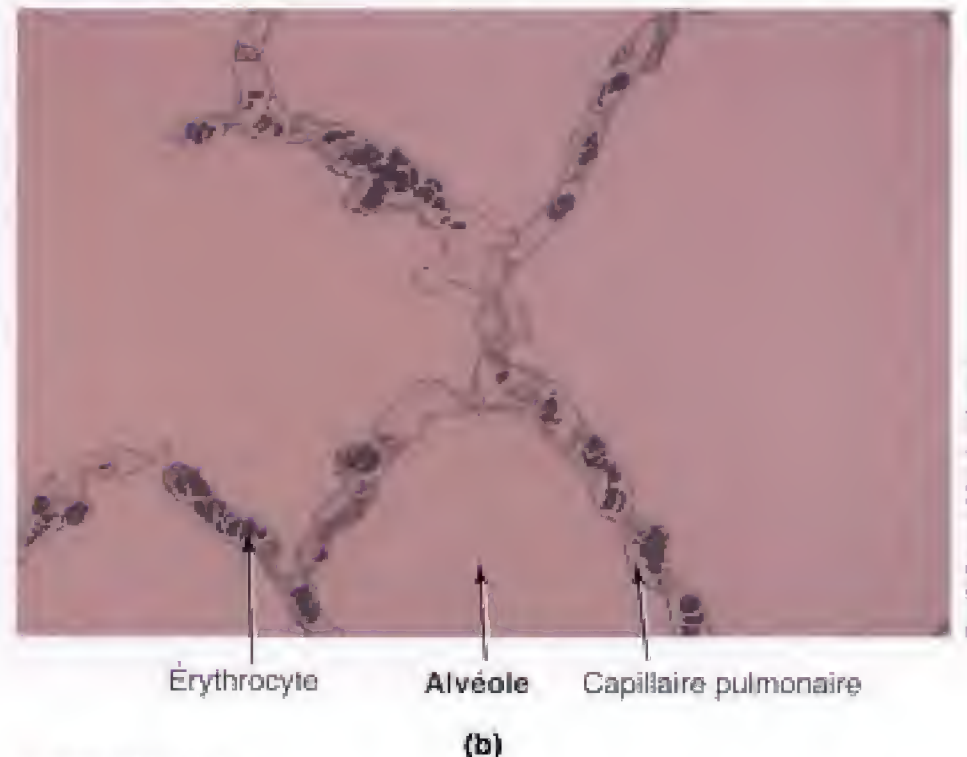
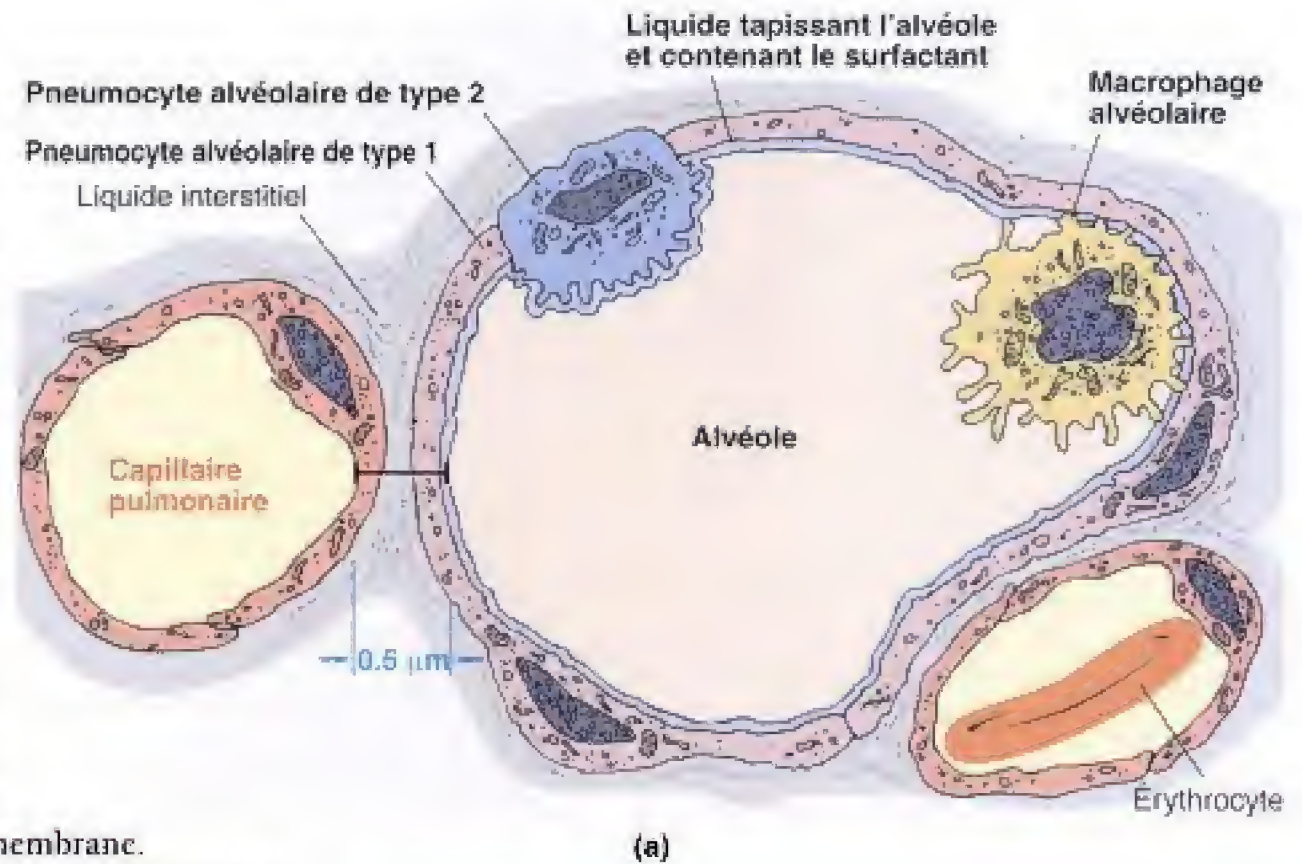
De plus, la surface cumulée de l'interface sang-gaz est très grande. Il y a environ 300 millions d'alvéoles, chacune ayant environ  $300\ \mu\text{m}$  ( $0,3\ \text{mm}$ ) de diamètre. Le réseau des capillaires pulmonaires est si dense que chaque alvéole est entouré d'une couche quasi ininterrompue de sang (● figure 12-3b). La surface totale de l'interface entre le gaz alvéolaire et le sang capillaire pulmonaire est d'environ  $75\ \text{m}^2$  (environ la surface d'un terrain de tennis). Par contre, si les poumons formaient une seule cavité au lieu d'être faits d'une myriade d'alvéoles, la surface totale serait seulement d'environ  $0,01\ \text{m}^2$ .

En plus des cellules aplaties de type I, il y a aussi dans l'épithélium alvéolaire des cellules alvéolaires (pneumocytes) de type II qui sécrètent le surfactant pulmonaire un complexe phospholipoprotéique qui facilite le gonflement des poumons (et sera décrit plus loin). Il y a aussi dans la cavité alvéolaire des macrophages alvéolaires qui font partie des mécanismes de défense du poumon (cf. p. 357).

## ■ Les poumons occupent une grande partie de la cavité thoracique

Chacun des deux poumons est desservi par une bronche souche et est divisé en plusieurs lobes. Les poumons sont constitués par les voies aériennes intra-pulmonaires très ramifiées, par les alvéoles, par les vaisseaux sanguins pulmonaires et par un abondant tissu conjonctif élastique. Les muscles lisses des artérioles et des petites bronches sont les seuls muscles présents dans le poumon et sont sous la dépendance de dispositifs de contrôle. Il n'y a pas de muscle dans la paroi des alvéoles qui serait responsable de leur gonflement et de leur dégonflement pendant la respiration. De fait le changement de volume des poumons — et par conséquent des alvéoles — est causé uniquement par celui de la cage thoracique.

La plus grande partie de la cavité thoracique est occupée par les poumons ; le reste du contenu de la cavité thoracique est constitué par le cœur et les gros vaisseaux qui lui sont associés, l'œsophage, le thymus, des canaux et ganglions lymphatiques et quelques nerfs. La paroi thoracique est formée par douze paires de côtes qui joignent le sternum en avant aux vertèbres dorsales en arrière sauf les deux dernières dont l'extrémité antérieure est



● FIGURE 12-3

**Alvéoles et capillaires pulmonaires qui lui sont associés.** a) Représentation schématique d'une vue au microscope électronique d'un alvéole et des capillaires qui l'entourent. Une seule couche de cellules alvéolaires aplaties (pneumocytes alvéolaires) de type I forme la paroi de l'alvéole. Les cellules alvéolaires de type 2 enchâssées dans la paroi sécrètent le surfactant pulmonaire. Il y a dans la lumière des alvéoles des macrophages libres (les cellules sont trop grandes par rapport au diamètre des alvéoles et des capillaires. En réalité, le diamètre d'un alvéole est environ 600 fois plus grand que l'épaisseur de la cloison qui sépare le gaz du sang). b) Vue au microscope électronique à transmission d'un groupe d'alvéoles montrant le réseau capillaire qui les entoure.

libre (côtes flottantes). Ce grill costal forme une protection osseuse pour le cœur et les poumons. Le **diaphragme**, qui est le plancher de la cavité thoracique, est un muscle squelettique en forme de dôme mince qui sépare complètement les cavités thoracique et abdominale. Il est seulement traversé par l'œsophage et des vaisseaux sanguins. L'orifice supérieur de la cavité thoracique, à la base du cou, est fermé par des muscles et par du tissu conjonc-

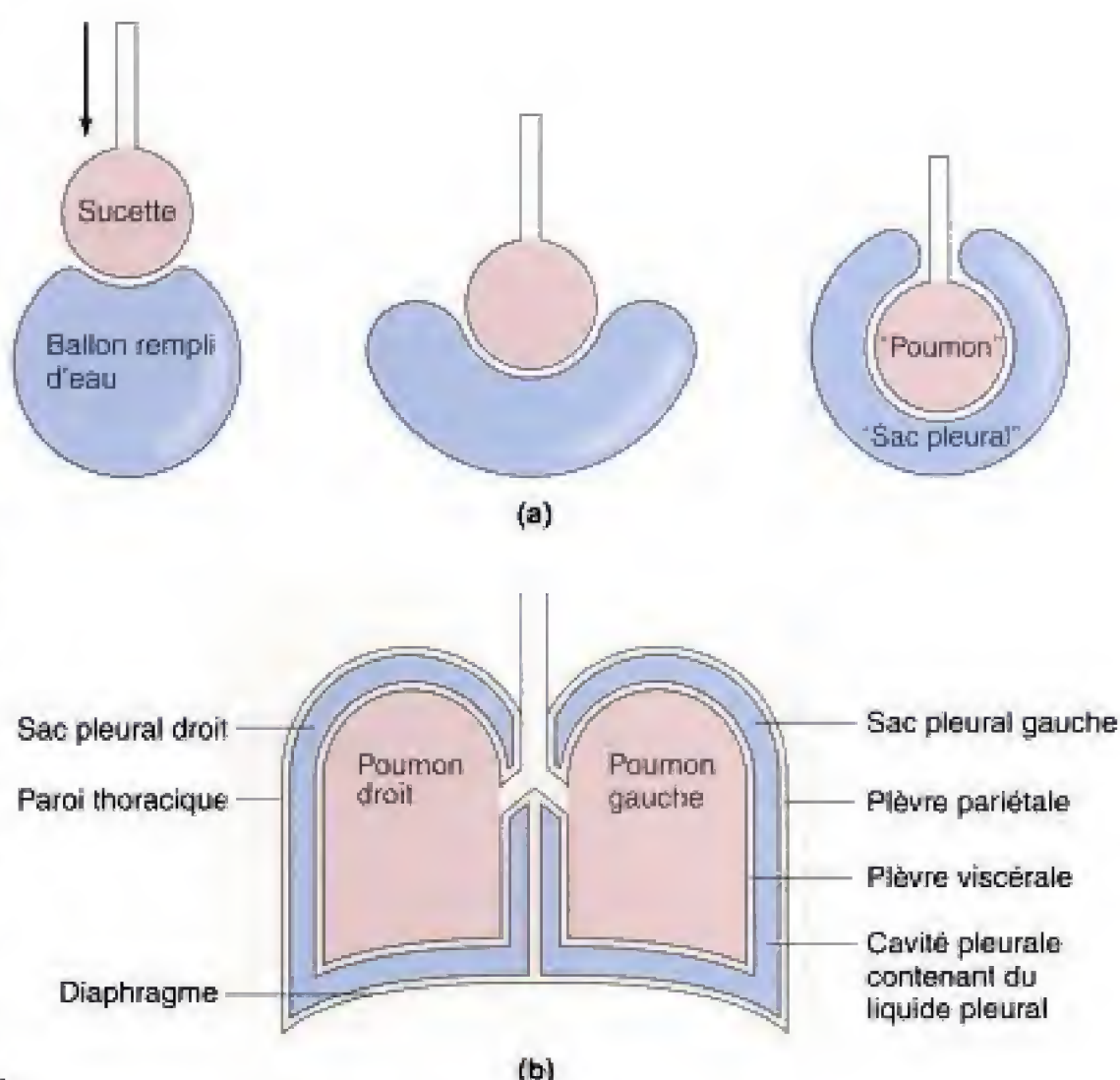


tif. Les voies aériennes sont la seule voie de passage du gaz entre l'environnement et les alvéoles.

## ■ Le sac pleural sépare chaque poumon de la paroi thoracique

Un sac fermé constitué d'un feuillet double, appelé **plèvre enveloppe** chaque poumon et le sépare de la paroi thoracique et des autres structures situées autour de lui (● figure 12-4). La cavité pleurale est très agrandie sur cette illustration afin d'en faciliter la représentation ; en fait les parois de la cavité sont étroitement accolées. La plèvre sécrète le liquide pleural qui forme une couche mince qui facilite le glissement des deux feuillets de la plèvre l'un sur l'autre au cours des mouvements respiratoires (et qui les rend solidaires l'un de l'autre empêchant qu'ils ne se décollent de sorte que les poumons se gonflent quand le volume de la cavité thoracique augmente pendant l'inspiration comme on le verra plus loin, NdT).

**Note clinique** Les pleurésies, causées par l'inflammation ou l'infection de la plèvre, peuvent être sèches et s'accompagner de frottement pleural ou être caractérisées par l'accumulation de liquide dans la cavité pleurale.



● FIGURE 12-4

**Cavité pleurale.** a) Enfoncez dans un ballon rempli d'eau une sucette produit un sac fermé à double paroi analogue au sac pleural qui entoure les poumons et les sépare de la cage thoracique. b) Représentation schématisée des rapports entre les poumons, la cavité pleurale et la paroi thoracique. Le feuillet interne de la *plèvre viscérale* adhère à la surface des poumons et se continue avec le feuillet externe, la *plèvre pariétale*, qui tapisse en y adhérant la face interne de la cage thoracique. L'épaisseur de la cavité pleurale est très fortement exagérée afin de la rendre visible.

## MÉCANIQUE RESPIRATOIRE

Le gaz (air) se déplace sous l'effet d'une différence de pression d'une région de haute pression vers une région de basse pression.

## ■ Les relations entre la pression à l'intérieur et à l'extérieur des poumons sont importantes pour la ventilation

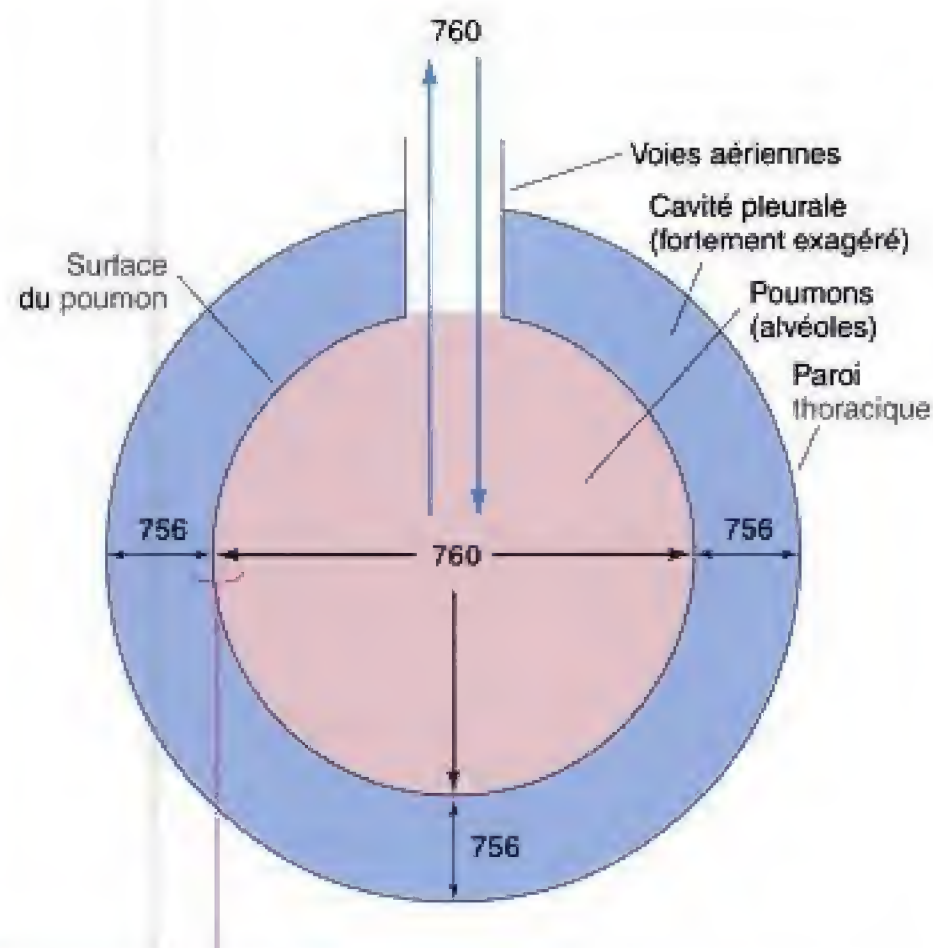
L'air entre dans les poumons et en sort au cours de la ventilation en raison de différences de pression entre l'atmosphère et les alvéoles, différences dont le sens s'inverse périodiquement sous l'effet de l'activité cyclique des muscles respiratoires. Trois pressions sont importantes à étudier au cours de la ventilation (● figure 12-5).

1. La **pression atmosphérique (barométrique)** est la pression exercée par le poids de l'air de l'atmosphère sur les objets situés à la surface de la terre. Au niveau de la mer elle est égale à 760 mm Hg (● figure 12-6). La pression atmosphérique diminue avec l'altitude puisque la hauteur de la colonne d'air au-dessus de la surface diminue de façon concomitante. À n'importe quelle altitude, il y a de légères fluctuations de la pression barométrique qui monte ou baisse selon les changements de temps.
2. La **pression (intra-)alvéolaire** est la pression du gaz contenu dans les alvéoles. Comme les alvéoles communiquent avec l'atmosphère par les voies aériennes, il y a écoulement de gaz chaque fois que la pression alvéolaire diffère de la pression atmosphérique ; l'écoulement continue jusqu'à ce que les deux pressions s'équilibrent (deviennent égales).
3. La **pression (intra-)pleurale** est la pression dans la cavité pleurale. C'est la pression exercée sur la surface des poumons à l'intérieur de la cage thoracique. Elle est en règle générale plus

basse que la pression barométrique, égale en moyenne à 756 mm Hg au repos. De même que la pression sanguine est mesurée par référence à la pression barométrique (la pression artérielle maximale (systolique) de 120 mm Hg est de 120 mm Hg plus haute que la pression barométrique de 760 mm Hg et est donc en réalité égale à 880 mm Hg), à la pression absolue de 756 mm Hg correspond une pression relative, rapportée à la pression barométrique normale de 760 mm Hg, égale à  $-4$  mm Hg. Pour plus de clarté nous utiliserons les pressions *absolues* dans notre exposé sur la respiration. (Traditionnellement les pressions utilisées en physiologie respiratoire sont exprimées en cm H<sub>2</sub>O (hectopascal, hPa) et sous forme de pressions relatives. Le facteur de conversion est : 1 mm Hg = 1,33 cm H<sub>2</sub>O), NdT).

La pression pleurale n'est pas en équilibre avec les pressions atmosphérique et intra-alvéolaire parce qu'il n'y a pas de communication directe entre la cavité pleurale et l'atmosphère ou les alvéoles. La cavité pleurale étant close, de l'air ne peut ni y entrer ni en sortir quelle que soit la différence de pression entre elle et les structures qui l'entourent.





Pression transmurale du poumon = pression intra-alvéolaire — pression intrapleurale

Les nombres sont les pressions exprimées en mm Hg.

#### ● FIGURE 12-7

**Différence de pression transmurale** La pression intra-alvéolaire de 760 mm Hg tend à gonfler le poumon (pousse vers l'extérieur) tandis que la pression intrapleurale de 756 mm Hg tend à le comprimer (pousse vers l'intérieur). La différence de pression transmurale résultante de 4 mm Hg en poussant vers l'extérieur sur les poumons les distend jusqu'à ce qu'ils remplissent la cage thoracique.

### PNEUMOTHORAX



Normalement il n'y a pas entrée d'air dans la cavité pleurale qui ne communique ni avec l'extérieur ni avec les alvéoles. Toutefois en cas de perforation de la paroi thoracique par plaie pénétrante ou fracture de côte, par exemple, de l'air fait irruption dans la plèvre où la pression est inférieure à la pression barométrique (● figure 12-8a). Cette situation anormale est appelée un **pneumothorax**. Il y a équilibre, égalisation, entre la pression pleurale et la pression atmosphérique (et alvéolaire) de sorte qu'il n'y a plus de différence de pression transmurale à la surface du poumon. (La cohésion du liquide pleural ne suffit pas à maintenir l'accolement du poumon à la cage thoracique en l'absence de pression transmurale). Celui-ci, n'étant plus soumis à des forces de distension, s'affaisse jusqu'à sa position d'équilibre (● figure 12-8b). De même, il y a un pneumothorax si un orifice est créé à travers la surface du poumon (fistule pleurale) sous l'effet d'une maladie pulmonaire (● figure 12-8c).

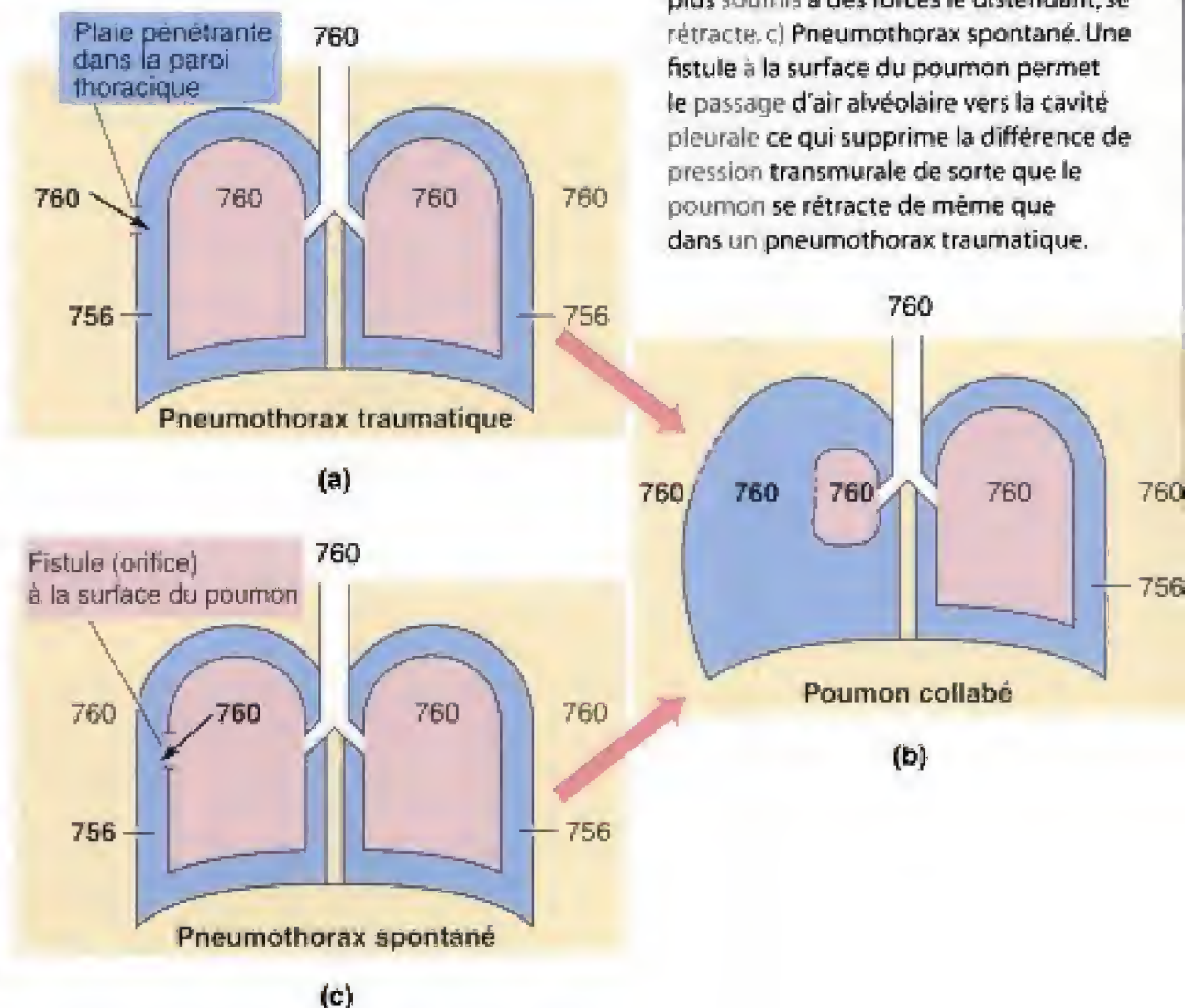
### ■ Les variations cycliques de la pression alvéolaire causent l'écoulement de l'air entrant dans les poumons et en sortant

Puisque l'air s'écoule sous l'effet d'une différence de pression, il faut pour qu'il pénètre dans les poumons pendant l'inspiration que la pression intra-alvéolaire soit inférieure à la pression barométrique. De même, la pression intra-alvéolaire doit être supérieure à la pression barométrique pour que l'air s'écoule hors des poumons pendant l'expiration. La pression intra-alvéolaire peut varier en fonction du volume des poumons en accord avec la loi de Boyle-Mariotte, selon laquelle la pression d'un gaz, à température constante varie inversement avec le volume du gaz (● figure 12-9) ; c'est-à-dire que la pression exercée par le gaz diminue proportionnellement à l'augmentation du volume, et, inversement qu'elle augmente proportionnellement à la diminution du volume. (De fait cette loi s'applique à un conteneur fermé où la quantité de gaz (nombre de molécules) est constante ; ceci n'est pas le cas des alvéoles au cours de la ventilation, NdT). C'est l'activité des muscles respiratoires qui cause les changements du volume pulmonaire et, par conséquent, de la pression alvéolaire.

Les muscles respiratoires responsables de la ventilation pulmonaire n'agissent pas directement sur les poumons pour en changer le volume. Par contre, ils modifient le volume de la cage

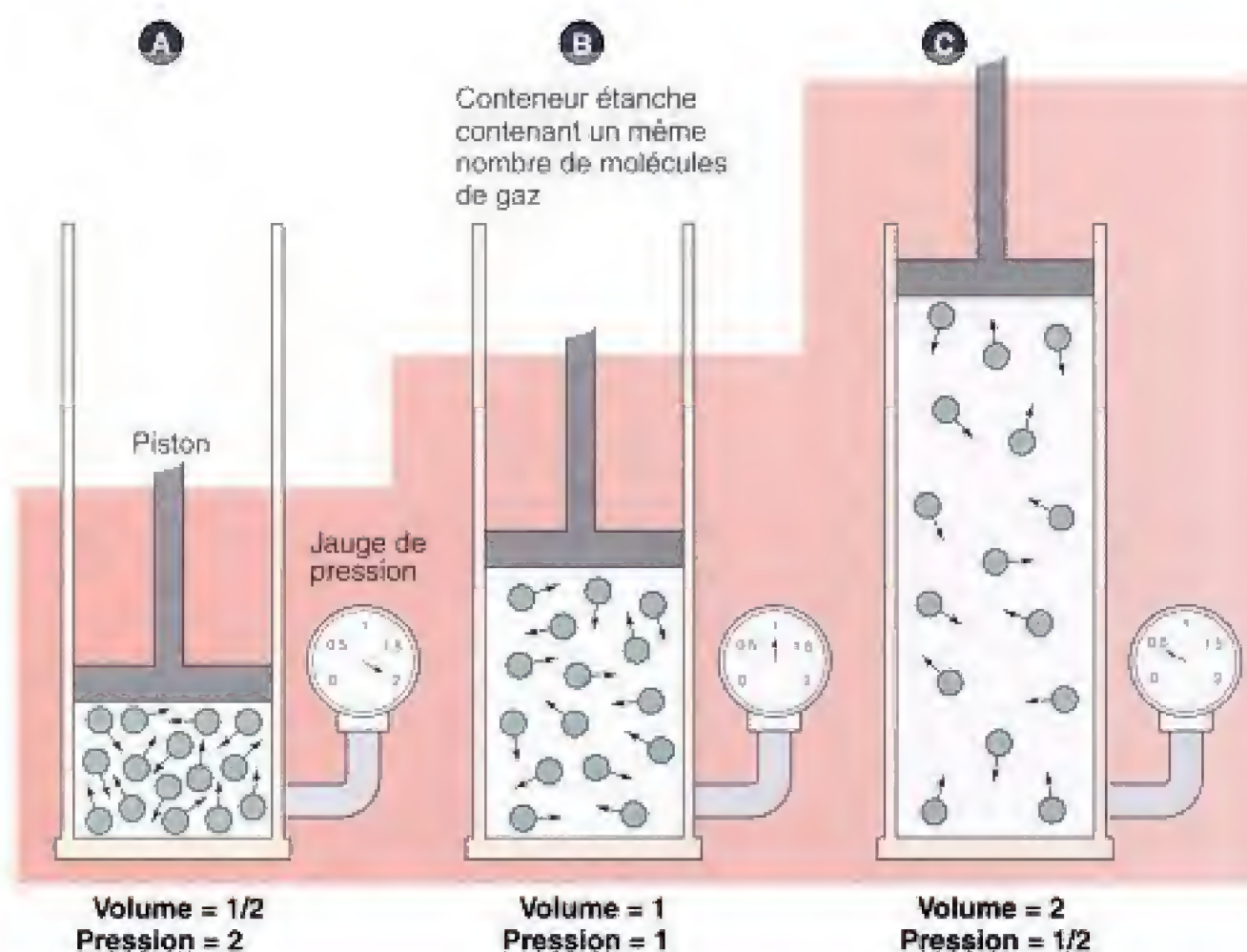
#### ● FIGURE 12-8

**Pneumothorax.** a) Pneumothorax par plaie de poitrine. Un orifice dans la paroi thoracique permet l'entrée d'air atmosphérique dans la cavité pleurale en raison de la différence de pression existante. b) La disparition de la pression transmurale pulmonaire fait que le poumon, qui n'est plus soumis à des forces le distendant, se rétracte. c) Pneumothorax spontané. Une fistule à la surface du poumon permet le passage d'air alvéolaire vers la cavité pleurale ce qui supprime la différence de pression transmurale de sorte que le poumon se rétracte de même que dans un pneumothorax traumatique.



Les nombres sont les pressions exprimées en mm Hg.





● FIGURE 12-9

**Loi de Boyle-Mariotte.** Il y a le même nombre de molécules de gaz dans les 3 conteneurs. Du fait du mouvement aléatoire des molécules, la probabilité qu'une molécule heurte la paroi du conteneur et exerce une pression sur elle est inversement proportionnelle au volume du conteneur si la température reste constante. Le gaz dans le conteneur B exerce une pression supérieure à celle exercée par le gaz dans le plus grand conteneur C et inférieure à celle exercée par le gaz dans le plus petit conteneur A. Cette relation  $P_1V_1 = P_2V_2$  est la loi de Boyle-Mariotte. La pression du gaz diminue proportionnellement à l'augmentation du volume dans lequel il se trouve et, inversement augmente proportionnellement à la diminution du volume.

thoracique ce qui entraîne le changement corrélatif du volume des poumons puisque ceux-ci sont rendus solidaires de la cage thoracique par la cohésion du liquide pleural et la pression transmurale.

Étudions les événements qui se produisent pendant un cycle respiratoire, c'est-à-dire une entrée d'air (*inspiration*) et une sortie d'air (*expiration*).

### DÉBUT DE L'INSPIRATION : CONTRACTION DES MUSCLES INSPIRATOIRES

Avant le début de l'inspiration, les muscles respiratoires sont relâchés, il n'y a pas d'écoulement d'air, et la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique. Au début de l'inspiration, les principaux **muscles inspiratoires** (ceux qui sont cause de l'inspiration au cours de la respiration calme) — *diaphragme* et *muscles intercostaux externes* (● figure 12-10) sont stimulés et se contractent ce qui entraîne l'augmentation du volume de la cage thoracique. Le principal muscle inspiratoire est le **diaphragme**, un muscle squelettique mince qui est innervé par le **nerf phrénique** et forme le plancher de la cage thoracique. Le diaphragme relâché a la forme d'un dôme qui bombe dans la cavité thoracique. Quand il est stimulé par le nerf phrénique et se contracte, il s'abaisse ce qui augmente la hauteur et donc le volume de la cage thoracique (● figure 12-11a). Si la paroi abdominale est relâchée, elle est poussée en avant par les viscères abdominaux refoulés vers le bas par la descente du diaphragme. (La contrac-

tion du diaphragme entraîne aussi l'augmentation du diamètre transversal de la partie basse de la cage thoracique du fait de la montée « en anse de seau » des dernières côtes sur lesquelles il est inséré et de la poussée exercée sur elles de dedans en dehors par le contenu abdominal due à la descente du diaphragme, NdT). Environ 75 % de l'augmentation du volume de la cage thoracique est dû à la contraction du diaphragme au cours de la respiration calme.

Il y a deux ensembles de **muscles intercostaux**. Les *muscles intercostaux externes* recouvrent les *muscles intercostaux internes*. La contraction des muscles intercostaux externes, dont les fibres insérées sur deux côtes adjacentes sont orientées vers le bas et l'avant, tire les côtes et le sternum vers le haut et l'extérieur, ce qui augmente les diamètres latéral et antéro-postérieur de la cage thoracique (● figure 12-11a et b) contribuant ainsi à l'augmentation de volume de la cage thoracique.

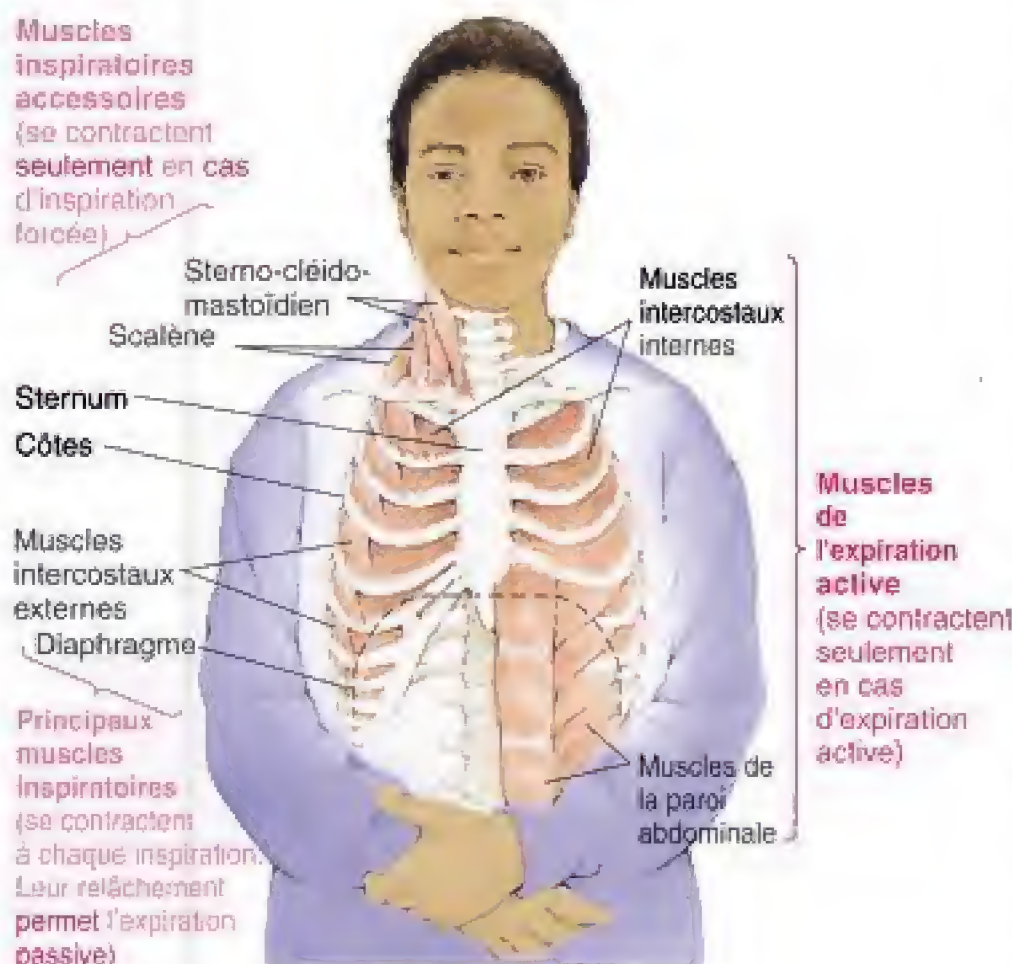
Avant l'inspiration, à la fin de l'expiration précédente, la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique de sorte qu'il n'y a ni entrée ni sortie d'air (● figure 12-12a). L'augmentation de volume de la cage thoracique entraîne celle des poumons. À son tour celle-ci est cause de baisse de la pression alvéolaire puisque le volume des alvéoles augmente alors que, tout au moins initialement, le nombre de molécules de gaz contenu dans les alvéoles est inchangé. Au cours d'une inspiration typique, la pression intra-alvéolaire baisse d'1 mm Hg jusqu'à 759 mm Hg (● figure 12-12b). La pression alvéolaire est alors plus basse que la pression atmosphérique et l'air s'écoule de la zone de haute vers la zone de plus basse pression. L'écoulement d'air continue jusqu'à la disparition de la différence de pression, c'est-à-dire jusqu'à ce que la pression alvéolaire soit redevenue égale à la pression atmosphérique. Ce n'est donc pas l'entrée d'air qui cause le gonflement des poumons, mais la baisse de la pression alvéolaire due à l'augmentation du volume des poumons qui est la cause de l'entrée d'air.

Au cours de l'inspiration, la pression alvéolaire baisse jusqu'à environ 754 mm Hg ce qui est associé à l'augmentation de la pression transmurale et donc du volume pulmonaire.

### RÔLE DES MUSCLES INSPIRATOIRES ACCESSOIRES

L'inspiration plus profonde résulte d'une plus forte contraction du diaphragme et des muscles intercostaux externes et, à un degré de plus, par l'entrée en action des **muscles inspiratoires accessoires**. La contraction de ceux-ci, qui sont situés dans le cou (● figure 12-10), tire le sternum et les deux premières côtes vers le haut et augmente le volume de la partie haute de la cage thoracique. L'augmentation supplémentaire du volume de la cage thoracique entraîne celle des poumons et la chute plus importante de la pression alvéolaire. Il en résulte l'entrée d'un plus





● FIGURE 12-10

#### Anatomie des muscles respiratoires

grand volume d'air avant que la pression alvéolaire ne redevienne égale à la pression atmosphérique, c'est-à-dire que l'inspiration est plus profonde.

#### DÉBUT DE L'EXPIRATION : RELÂCHEMENT DES MUSCLES INSPIRATOIRES

Il y a relâchement des muscles inspiratoires à la fin de l'inspiration. Le relâchement du diaphragme lui permet de reprendre sa position initiale en forme de dôme et celui des muscles intercostaux laisse retomber les côtes. Comme il ne s'exerce plus de forces pour distendre la cage thoracique (et par conséquent les poumons), la rétraction élastique des poumons tire sur la cage thoracique qui reprend son volume initial d'avant l'inspiration (● figure 12-11b). Comme le volume des poumons diminue et qu'ils contiennent en fin d'inspiration plus de molécules de gaz qu'au début, la compression concomitante du gaz entraîne l'augmentation de la pression alvéolaire à 761 mm Hg environ soit 1 mm Hg au-dessus de la pression atmosphérique (● figure 12-12c). De l'air s'écoule alors hors des poumons du fait de la différence de pression, de la zone de haute pression alvéolaire vers la zone de plus basse pression atmosphérique. Le courant d'air sortant cesse quand il n'y a plus de différence de pression du fait de la baisse de la pression alvéolaire. Les variations des pressions intra-alvéolaires et intra-pleurales au cours d'un cycle ventilatoire sont schématisées dans la ● figure 12-13).

#### EXPIRATION FORCÉE : CONTRACTION DES MUSCLES EXPIRATOIRES

Au cours de la respiration calme, l'expiration est normalement un phénomène passif dû à la rétraction élastique du poumon,

alors que les muscles inspiratoires sont relâchés, et ne met en jeu ni activité musculaire ni dépense d'énergie. Par contre, l'inspiration est toujours active puisqu'elle est le fait d'une contraction musculaire coûteuse en énergie. Pour dégonfler les poumons davantage et plus vite que pendant la ventilation calme, comme au cours des amples mouvements respiratoires durant l'exercice physique, l'expiration devient active. Il est nécessaire que la pression alvéolaire soit plus haute qu'elle ne l'est sous l'effet de la simple rétraction élastique du poumon et du relâchement des muscles inspiratoires. Pour qu'il y ait une telle expiration active ou forcée, la contraction des muscles expiratoires est nécessaire pour qu'il y ait réduction supplémentaire du volume des poumons et de la cage thoracique. Les muscles expiratoires les plus importants, pour étrange que cela paraisse, sont les *muscles de la paroi abdominale* (● figure 12-10). Quand ils se contractent, la montée de la pression intra-abdominale qui en résulte exerce une poussée de bas en haut sur le diaphragme qui monte plus haut dans le thorax que la position qu'il occupe à la fin d'une expiration de repos. Ceci réduit encore plus la dimension verticale du thorax. Les autres muscles expiratoires sont les *muscles intercostaux internes* dont la contraction attire les côtes vers le bas et le dedans ce qui tend à aplatir le thorax et à en réduire le volume ; cette action est antagoniste de celle des muscles intercostaux externes (● figure 12-11c).

De façon concomitante à la réduction additionnelle du volume de la cage thoracique causée par la contraction des muscles expiratoires, les poumons deviennent plus petits ; c'est-à-dire qu'à leur retrait élastique normal s'ajoute le fait qu'ils sont comprimés. De ce fait, comme l'air contenu dans les poumons est plus comprimé, la pression alvéolaire monte plus que lors d'une expiration de repos ; la différence entre la pression alvéolaire et la pression atmosphérique est donc plus grande que lors de l'expiration passive de sorte que l'écoulement d'air est plus important avant que ne soit atteinte l'égalité de ces deux pressions. Les poumons se vident donc plus au cours de l'expiration forcée active que pendant l'expiration calme passive.

#### ■ La résistance des voies aériennes est l'un des facteurs du débit gazeux

Jusqu'à maintenant nous avons exposé l'écoulement de gaz dans les voies aériennes en fonction de la différence de pression entre les alvéoles et l'atmosphère causée par les changements de volume de la cage thoracique et des poumons. Toutefois, comme dans le cas des vaisseaux où le débit de sang dépend non seulement de la différence de pression mais aussi de la résistance à l'écoulement, de même dans le cas de l'écoulement de gaz :

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R}$$

et

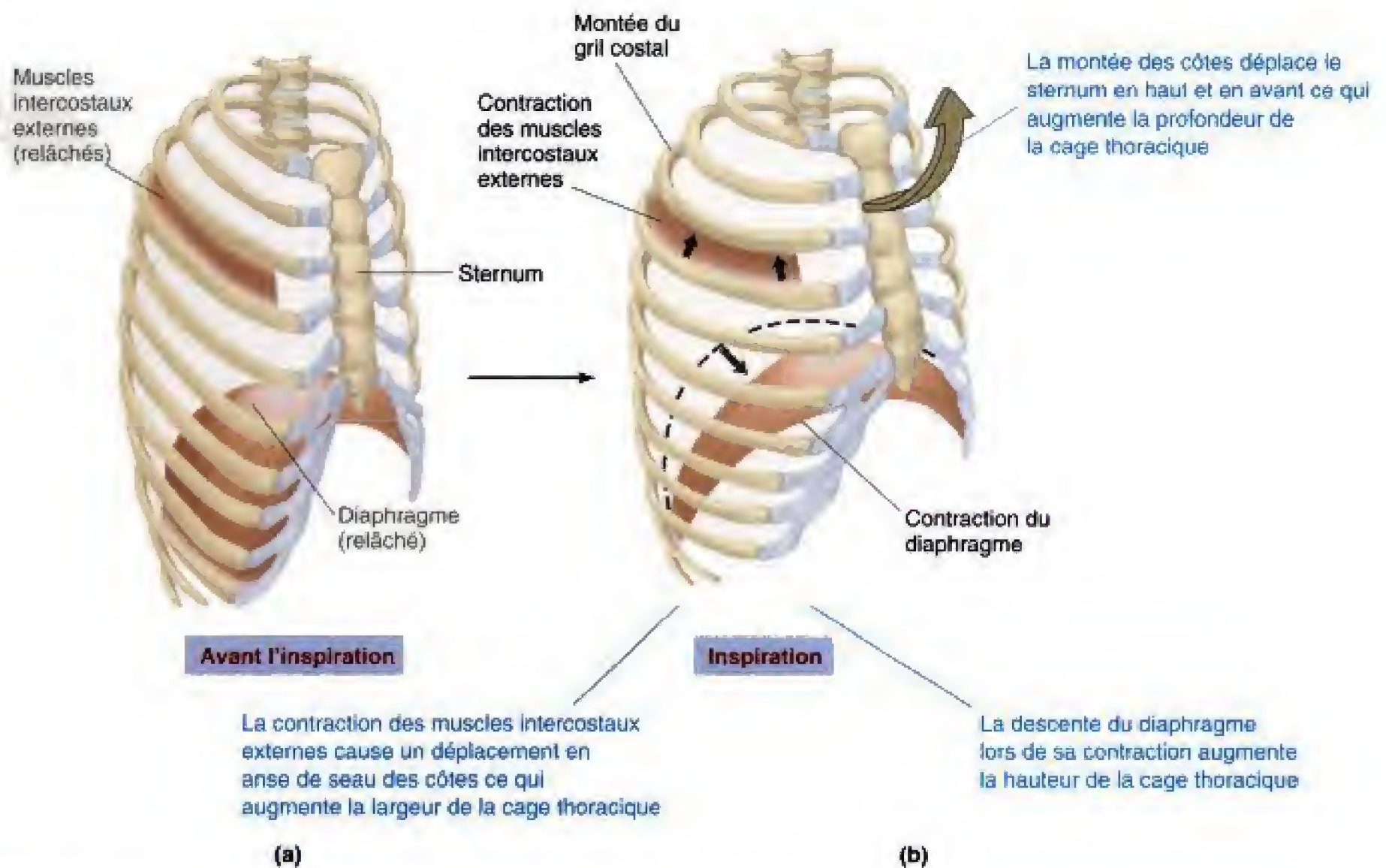
$\dot{V}$  = est le débit de gaz

$\Delta P$  = est la différence entre la pression alvéolaire et la pression atmosphérique

(Par convention correspond à un volume et  $\dot{V}$  à un débit de gaz, NdT)

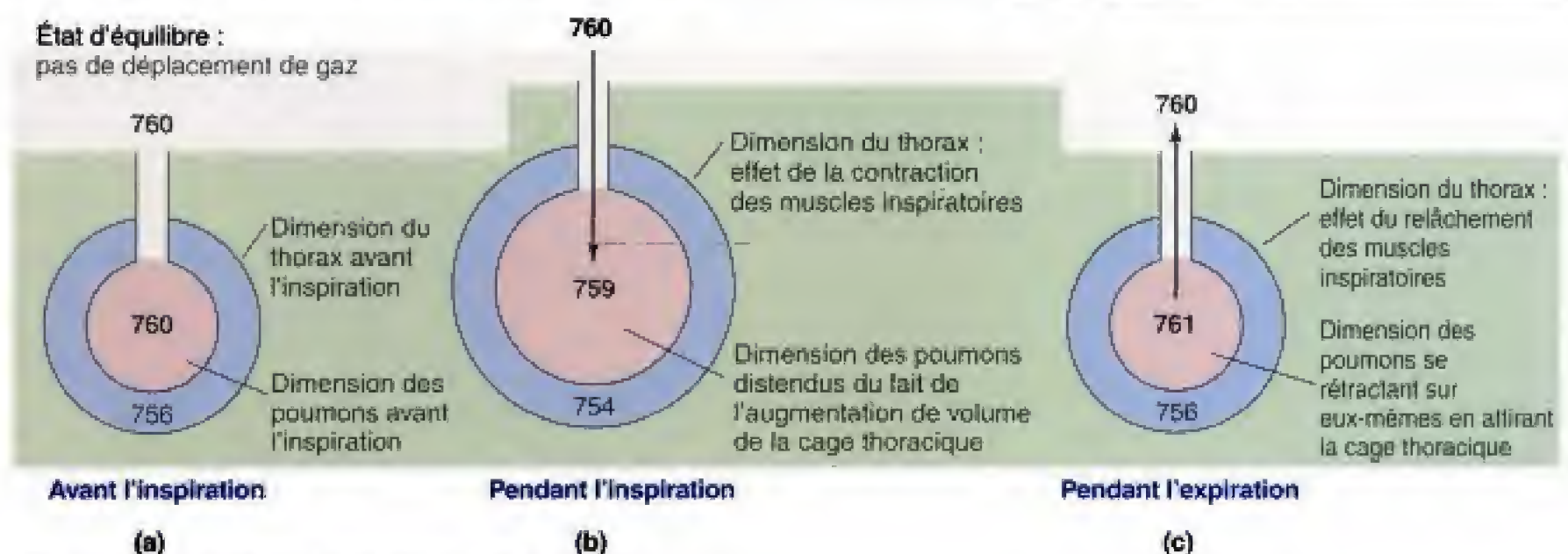
$R$  = est la résistance des voies aériennes, fonction de leur configuration.





● **FIGURE 12-11**

**Activité des muscles pendant l'inspiration et l'expiration.** a) Pendant l'inspiration la contraction entraîne la baisse du diaphragme ce qui augmente la hauteur de la cage thoracique. La contraction des muscles intercostaux externes déplace les côtes vers le haut, entraînant le sternum de sorte que la profondeur et la largeur de la cage thoracique augmentent. b) Pendant l'expiration calme, le diaphragme se relâche ainsi que les muscles intercostaux externes, ce qui permet le retour de la cage thoracique à sa position d'avant l'inspiration.



Les nombres sont les pressions exprimées en mm Hg.

● **FIGURE 12-12**

**Modification du volume pulmonaire et de la pression (intra)-alvéolaire durant l'inspiration et l'expiration.**

a) *Avant l'inspiration*, à la fin de l'expiration précédente la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique. Il n'y a pas d'écoulement d'air. b) *Inspiration*. Alors que le volume pulmonaire augmente la pression alvéolaire baisse au-dessous de la pression atmosphérique. Cette différence de pression cause l'écoulement d'air de l'atmosphère vers les alvéoles. c) *Expiration passive*. Alors que les poumons reviennent à leur volume pré-inspiratoire grâce au relâchement des muscles inspiratoires, la pression alvéolaire devient supérieure à la pression atmosphérique ce qui cause l'écoulement de gaz des alvéoles vers l'extérieur, c'est-à-dire l'expiration.



Le principal responsable de la résistance à l'écoulement du gaz est le rayon des voies aériennes de conduction (celles qui, situées en amont des bronchioles ne participent pas aux échanges gazeux pulmonaires, NdT). Nous n'avons pas tenu compte de la résistance dans la discussion précédente parce que, quand l'appareil respiratoire est normal, le rayon des voies de conduction est suffisamment grand pour que la résistance à l'écoulement soit très faible. La faible différence de pression entre les alvéoles et l'atmosphère est par conséquent la cause déterminante du débit de gaz. De fait, il suffit d'une différence de pression aussi faible que 1 ou 2 mm Hg pour que le débit de gaz entrant dans les poumons ou en sortant soit adéquat. (Par comparaison, il faudrait une différence de pression 250 fois plus grande pour que l'écoulement d'air à travers le tuyau d'une pipe ait lieu au même débit).

Normalement de légères modifications du diamètre des voies aériennes peuvent être dues à l'activité du système nerveux autonome en fonction de la situation de l'organisme. La stimulation parasympathique cause la contraction du muscle lisse des bronches qui augmente la résistance des voies aériennes (**bronchoconstriction** ; réduction du diamètre des petites bronches). Inversement le système sympathique et surtout l'hormone adrénaline qui en fait partie, tendent à réduire la résistance des voies aériennes en relâchant le muscle lisse des bronches (**bronchodilatation**). C'est ce qui se produit en cas de stimulation sympathique prédominante, par exemple au cours de l'exercice physique, de sorte que les très fortes ventilations indispensables pour fournir à l'organisme l'O<sub>2</sub> nécessaire, se font avec une résistance minimale. L'adrénaline et des médicaments apparentés sont utiles pour s'opposer à la bronchoconstriction en cas de spasme bronchique. (Certes à l'état normal, la résistance des voies aériennes est faible ; elle existe cependant bel et bien, sans cela il n'y aurait pas de différence de pression entre l'atmosphère et les alvéoles puisque les gaz qui s'écoulent dans les voies aériennes ont une certaine viscosité. Toujours à l'état normal la résistance des voies aériennes est pour les neuf dixièmes due aux voies aériennes supérieures (nez, larynx) et pour un dixième seulement aux bronches intra-pulmonaires. C'est pour cette raison que l'on respire par la bouche quand la ventilation est très augmentée pendant un exercice physique intense, NdT.)

La résistance devient un obstacle très important à l'écoulement du gaz quand le calibre des voies aériennes est réduit en cas de maladie. Par exemple nous avons tous fait l'expérience de la difficulté de respirer par le nez au cours d'un rhume quand les voies aériennes nasales sont rétrécies par la congestion et l'œdème de la muqueuse et par l'accumulation de mucus. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives, que nous allons étudier maintenant, ont de graves conséquences.

## ■ La résistance des voies aériennes est anormalement grande dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives



Les maladies groupées sous le nom de **bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO ; en anglais COLD « Chronic Obstructive Lung Disease »)** sont caractérisées par une forte résistance des voies aériennes liée au rétrécissement de la lumière des voies aériennes basses. Quand la résistance est accrue, il faut une plus grande différence de pression  $\Delta P$  pour causer même un débit normal de gaz. Par

exemple pour un débit donné,  $\Delta P$  doit être multiplié par 2 si la résistance est doublée. La ventilation est donc plus difficile chez les sujets souffrant de BPCO. On englobe sous le terme de BPCO trois maladies différentes : l'asthme, la *bronchite chronique* et l'*emphysème pulmonaire*.

### BRONCHITE CHRONIQUE

La bronchite chronique est un état inflammatoire chronique des petites voies aériennes et est, en règle générale, la conséquence d'une exposition répétée et prolongée à la fumée de cigarette, à des polluants irritants ou à des allergènes. L'inflammation chronique entraîne l'obstruction des voies aériennes du fait de l'épaississement de la paroi des petites bronches et de l'hypersécrétion de mucus. L'évacuation du mucus, malgré la toux fréquente causée par l'irritation des bronches, est d'autant plus difficile que l'efficacité du tapis roulant muco-ciliaire est réduite par les irritants (cf. p. 357). La surinfection bactérienne des bronches est fréquente parce que le mucus accumulé se comporte comme un excellent milieu de culture pour les bactéries.

### ASTHME

Dans l'asthme, l'obstruction des voies aériennes est réversible et est due à : 1) l'épaississement de la paroi causé par l'inflammation et l'œdème dus à la libération locale de différents médiateurs dont l'histamine, 2) l'existence dans la lumière de bouchons de mucus épais et 3) l'hyperréactivité bronchique caractérisée par la contraction excessive des muscles lisses des petites voies aériennes. Les causes de ces modifications inflammatoires et de l'hyperréactivité bronchique sont l'exposition répétée à un allergène (comme les acariens contenus dans la poussière domestique et les pollens), les irritants (comme la fumée de tabac) et l'infection. De multiples études donnent à penser que l'infection durable par *Chlamydia pneumoniae*, une cause fréquente d'infection respiratoire, est sous-jacente dans près de 50 % des asthmes de l'adulte. Dans les crises graves d'asthme, le rétrécissement et l'obstruction par des bouchons muqueux des voies aériennes peuvent interrompre l'écoulement de l'air et être mortels. On estime que plus de 5 % de la population souffre d'asthme dans les pays riches et que l'incidence de cette affection augmente régulièrement au point d'être la plus fréquente des maladies dans l'enfance.

### EMPHYSÈME

L'emphysème est caractérisé par 1) la destruction des cloisons alvéolaires et 2) le collapsus (l'affaissement) des petites bronches sur lesquelles les structures élastiques des cloisons alvéolaires manquantes n'exercent plus de tractions radiales. Deux mécanismes sont à l'origine de cet état irréversible. Le plus commun est la libération excessive d'enzymes destructeurs de protéines, comme la *trypsine* des macrophages alvéolaires, en réponse à l'exposition prolongée à la fumée de cigarette ou à d'autres irritants chimiques. Les poumons sont normalement protégés contre ces enzymes par des inhibiteurs comme l' $\alpha_1$ -antitrypsine, une protéine qui inhibe la trypsine. La production excessive d'enzymes destructeurs en réponse à l'irritation chronique peut toutefois l'emporter sur la capacité protectrice de l' $\alpha_1$ -antitrypsine de sorte que ces enzymes s'attaquent au tissu pulmonaire dont la destruction aboutit à la perte d'alvéoles et au collapsus des petites voies aériennes.



Dans de rares cas, l'emphysème est dû à une anomalie génétique de la production d' $\alpha_1$ -antitrypsine de sorte qu'il y a désintégration du tissu pulmonaire qui n'est plus protégé contre la trypsine, même en l'absence d'exposition chronique à des irritants inhalés.

### GÊNE À L'EXPIRATION

Quand la résistance des voies aériennes est accrue en cas de BPCO de la résistance quelle qu'en soit la cause, l'expiration est plus gênée que l'inspiration. Les petites voies aériennes, étant dépourvues des anneaux de cartilage qui maintiennent la béance des grosses voies aériennes, sont maintenues ouvertes par la même pression transmurale que celle qui distend les alvéoles. L'augmentation de volume des poumons à l'inspiration cause indirectement l'augmentation du diamètre des petites bronches par rapport à celui qu'elles ont durant l'expiration. Ceci a peu de conséquences notables chez un sujet normal. En cas d'augmentation importante de la résistance, comme au cours d'une crise d'asthme, le sujet a plus de mal à expirer qu'à inspirer ; le passage de l'air dans des voies aériennes rétrécies donne naissance durant l'expiration à des « sifflements » caractéristiques.

### ■ L'élasticité des poumons est due aux fibres élastiques du tissu conjonctif et à la tension de surface des alvéoles

Pendant le cycle ventilatoire il y a alternance à l'inspiration de distension et à l'expiration de diminution de volume des poumons. Quelles sont les propriétés des poumons qui leur permettent comme des ballons de se laisser distendre et de revenir à leur position de repos quand les forces de traction sont supprimées ? Deux caractéristiques interdépendantes sont en jeu dans l'élasticité des poumons : la *compliance* et le *retrait élastique*.

La *compliance* fait référence à l'effort nécessaire pour gonfler ou distendre les poumons ; c'est l'analogue de l'effort qu'il faut faire pour gonfler un ballon. (À titre de comparaison, il faut une pression 100 fois plus importante pour gonfler un ballon, jouet d'enfant, que des poumons). Plus précisément, par *compliance*, on exprime la grandeur du changement de volume des poumons produite par un changement donné de la pression transmurale, c'est-à-dire de la pression qui distend les poumons. Des poumons très compliants sont plus gonflés par l'action d'une augmentation donnée de la pression transmurale que des poumons moins compliants. En d'autres termes, moins des poumons sont compliants et plus grande sera la pression transmurale nécessaire pour produire une augmentation normale du volume des poumons pendant l'inspiration. De façon corrélative, pour que la pression transmurale des poumons soit plus grande que normalement à l'inspiration, il faut que la pression pleurale soit plus négative que normalement par rapport à la pression atmosphérique. Et ceci est accompli grâce à la contraction plus vigoureuse des muscles inspiratoires. Par conséquent le travail lié à l'inspiration est d'autant plus grand que les poumons sont moins compliants. Des poumons peu compliants sont qualifiés de « rigides », parce que leur distensibilité est moindre que normalement.



La compliance des poumons peut être diminuée par différents facteurs comme le remplacement du tissu pulmonaire normal par du tissu fibreux comme dans le groupe d'affections classées sous le nom générique de *fibrose pulmonaire*.

Le *retrait élastique* fait référence à la facilité avec laquelle les poumons se rétractent après avoir été distendus. C'est à lui qu'est dû le retour des poumons à leur volume pré-inspiratoire consécutif au relâchement des muscles inspiratoires à la fin de l'inspiration.

Les propriétés élastiques des poumons dépendent pour l'essentiel de deux facteurs : le *tissu conjonctif élastique* des poumons et la *tension de surface alvéolaire*.

### TISSU CONJONCTIF ÉLASTIQUE DES POUMONS

Le tissu conjonctif des poumons est riche en fibres élastiques (cf. p. 48). Non seulement ces fibres ont une élasticité intrinsèque, mais elles sont disposées en réseau ce qui amplifie leurs propriétés élastiques, un peu comme dans le cas des brins dans un tissu. La pièce de tissu (ou les poumons) est plus distensible et revient plus facilement à sa forme initiale que les brins individuels (ou les fibres élastiques) dont est fait le tissu.

### TENSION DE SURFACE ALVÉOLAIRE

Un facteur peut-être plus important des propriétés élastiques des poumons est la *tension de surface alvéolaire* due à la mince couche de liquide qui tapisse les alvéoles. À une interface entre l'air et l'eau, les molécules d'eau situées à la surface sont plus fortement attirées par les molécules d'eau adjacentes que par l'air. Cette attraction déséquilibrée est à l'origine de la force appelée *tension de surface* du liquide. La tension de surface est cause de deux effets. Premièrement, la couche de liquide résiste à toute force qui tend à augmenter la surface qu'elle occupe ; les molécules superficielles de liquide alvéolaire s'opposent donc aux forces tendant à les séparer et, par conséquent, à l'augmentation de volume des alvéoles. De ce fait, plus la tension de surface est grande, moindre est la distensibilité des poumons (moins les poumons sont compliants). Deuxièmement, la surface de la couche liquide tend à rétrécir parce que les molécules d'eau tendent à se rapprocher du fait de l'attraction qu'elles exercent les unes sur les autres. Ainsi, la tension de surface du liquide tapissant les alvéoles tend à réduire le volume de ceux-ci et à en exprimer le gaz. Cette propriété, conjointement au retrait des fibres élastiques étirées, est responsable du retour des poumons à leur volume d'avant l'inspiration une fois celle-ci terminée.

### ■ Le surfactant pulmonaire réduit la tension de surface et contribue à la stabilité des poumons

Les forces de cohésion entre les molécules d'eau sont si grandes que les poumons s'affaîsseraient si les alvéoles étaient tapissées uniquement d'eau ; en effet les forces de rétraction exercées par les fibres élastiques et la tension de surface l'emporteraient sur les forces opposées exercées par la pression transmurale. De plus, les poumons seraient très peu compliants et des efforts musculaires épuisants seraient nécessaires pour gonfler les alvéoles. Le surfactant pulmonaire abaisse la tension de surface considérable de l'eau.

### SURFACTANT PULMONAIRE

Le *surfactant pulmonaire*, qui est une mixture complexe de lipides et de protéines sécrétée par les pneumocytes alvéolaires de type 2, réduit la tension de surface de l'eau (● figure 12-3a, p. 368). Les molécules de surfactant sont disséminées entre les molécules d'eau et les forces de cohésion entre les molécules de surfactant et d'eau sont très petites de sorte que la tension de sur-



### ▲ TABLEAU 12-1

Forces opposées exercées sur les poumons

| FORCES MAINTENANT L'OUVERTURE DES ALVÉOLES                              | FORCES FAVORISANT L'AFFAISSEMENT DES ALVÉOLES     |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Pression transmurale                                                    | Retrait élastique des fibres conjonctives étirées |
| Surfactant pulmonaire (réduction de la tension de surface des alvéoles) | Tension de surface des alvéoles                   |

face est réduite. L'abaissement de la tension de surface du liquide alvéolaire par le surfactant pulmonaire a deux conséquences bénéfiques : 1) il augmente la compliance des poumons ce qui réduit le travail nécessaire pour les gonfler et 2) il réduit la tendance des poumons à se rétracter et, par conséquent, s'oppose à leur affaissement.

Les forces opposées exercées sur les poumons (c'est-à-dire les forces responsables de la béance des alvéoles et celles, opposées, qui en favorisent l'affaissement (collapsus) sont schématisées dans le ▲ tableau 12-1.

### DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE DES NOUVEAU-NÉS



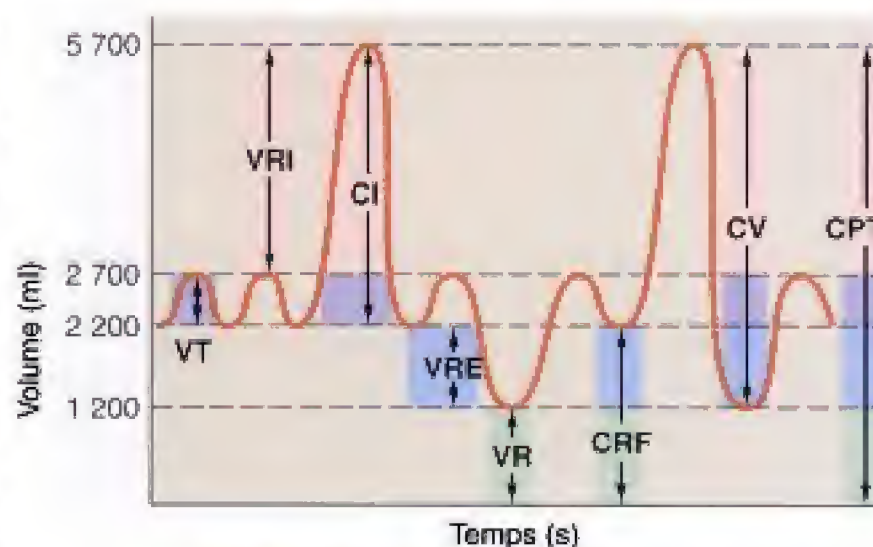
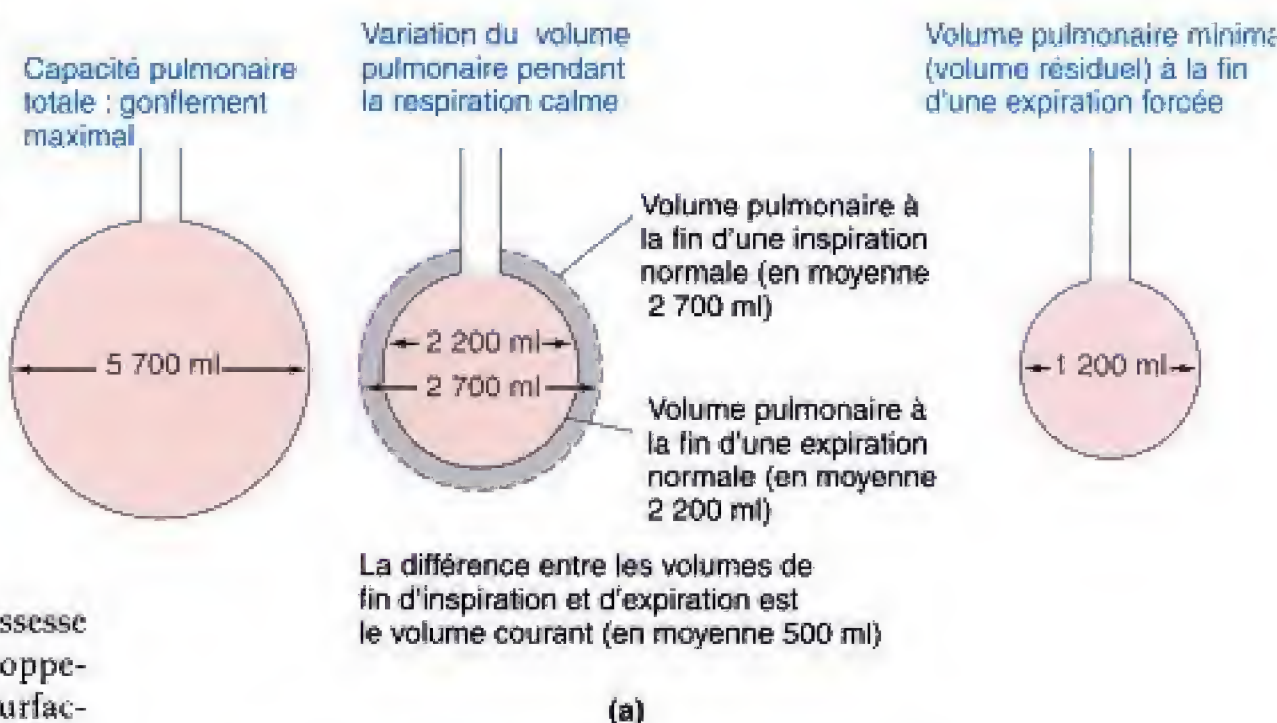
Ce n'est que tardivement pendant la grossesse que le poumon au cours de son développement, devient capable de synthétiser le surfactant. C'est essentiellement en cas de naissance prématurée que le risque de déficit en surfactant existe de sorte que la tension de surface du liquide alvéolaire n'est pas suffisamment basse. L'ensemble résultant de symptômes est le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né. Des efforts inspiratoires considérables sont nécessaires pour essayer de vaincre la très forte tension de surface et gonfler les poumons peu compliants. Un facteur aggravant est la tendance au collapsus des alvéoles à la fin de chaque expiration, conséquence du manque de surfactant. Et il est plus difficile — il faut une plus forte pression transmurale — d'amener un alvéole affaissé à un certain volume que d'augmenter du même volume un alvéole déjà ouvert. C'est une situation comparable au gonflement d'un ballon. Il faut un plus grand effort pour amorcer le gonflement que pour souffler dans le ballon partiellement gonflé. Dans la détresse respiratoire aiguë, tout se passe comme si le nouveau-né devait commencer à gonfler un nouveau ballon à chaque inspiration. La pression transmurale nécessaire peut atteindre 20 à 30 mm Hg (au lieu de 4 à 6 normalement) pour contrebalancer la tendance au collapsus des alvéoles due au manque de surfactant. La faiblesse des muscles respiratoires du nouveau-né complique la situation. La détresse respiratoire associée au déficit en surfactant peut

être mortelle parce que les efforts respiratoires sont épuisants ou incapables d'assurer une ventilation et donc des échanges gazeux pulmonaires adéquats.

Aux États-Unis, près de 30 000 à 50 000 enfants, essentiellement des prématurés, sont en danger de mort du fait de cette affection. Jusqu'à ce que la maturation des cellules sécrétrices du surfactant soit suffisante, le traitement consiste à administrer du surfactant de remplacement et à ventiler le nouveau-né en pression positive (à faire entrer périodiquement de l'air dans les

### ● FIGURE 12-14

**Variations du volume pulmonaire** a) Étendue de variations normale et maximale du volume pulmonaire d'un homme jeune et bien portant. b) Spirogramme normal d'un homme jeune et bien portant (le volume résiduel ne peut pas être mesuré avec un spiromètre mais peut l'être par d'autres méthodes).



- VT = volume courant (500 ml)
- VRI = volume de réserve inspiratoire (3 000 ml)
- CI = capacité inspiratoire (3 500 ml)
- VRE = volume de réserve expiratoire (1 000 ml)
- VR = volume résiduel (1 200 ml)
- CRF = capacité résiduelle fonctionnelle (2 200 ml)
- CV = capacité vitale (4 500 ml)
- CPT = capacité pulmonaire totale (5 700 ml)

Les valeurs sont celles d'un homme jeune bien portant ; les valeurs des femmes sont un peu plus basses.



poumons à pression supérieure à la pression atmosphérique). De plus certains médicaments peuvent accélérer la maturation des poumons.

### ■ Les poumons opèrent normalement à mi-volume

En moyenne, le volume maximal d'air que les poumons peuvent contenir chez un adulte jeune bien portant est de 5,7 l chez l'homme et 4,2 l chez la femme. Cette capacité pulmonaire totale dépend de la morphologie, de l'âge, de la distensibilité des poumons et de la présence éventuelle de maladie de l'appareil respiratoire. Normalement, durant la ventilation calme au repos, les poumons sont loin d'être remplis jusqu'à leur volume maximal ou vidés jusqu'à leur volume minimal. De fait, les poumons sont modérément gonflés durant tout le cycle respiratoire. À la fin de l'expiration normale il reste environ 2,2 l d'air dans les poumons. Au cours d'un cycle respiratoire au repos, il entre dans les poumons et en sort environ 500 ml d'air ; ainsi le volume des poumons va d'environ 2,2 l à la fin de l'expiration à 2,7 l à la fin de l'inspiration (● figure 12-14a). À la suite d'une expiration maximale, le volume des poumons tombe à environ 1 200 ml chez l'homme et 1 000 ml chez la femme, mais les poumons ne sont jamais vidés à fond car il y a collapsus des petites voies aériennes aux petits volumes pulmonaires ce qui s'oppose à la sortie additionnelle d'air.

Une conséquence importante du vidage incomplet des poumons est que les échanges gazeux entre le gaz restant dans les alvéoles et le sang traversant les poumons continuent même

durant une expiration maximale. Au lieu des très grandes fluctuations de la prise d'O<sub>2</sub> et du rejet de CO<sub>2</sub> qui auraient lieu si le remplissage et le vidage des poumons étaient maximaux, la concentration de ces gaz dans le sang quittant les poumons est relativement stable au cours du cycle respiratoire. Un autre avantage du fait que les poumons ne se vident pas complètement à chaque cycle est l'économie de travail respiratoire. Rappelez-vous, en effet, que le remplissage d'un alvéole partiellement gonflé est plus facile que celui d'un alvéole affaissé.

Les variations du volume des poumons au cours des mouvements respiratoires sont mesurables avec un spiromètre. Voyons comment.

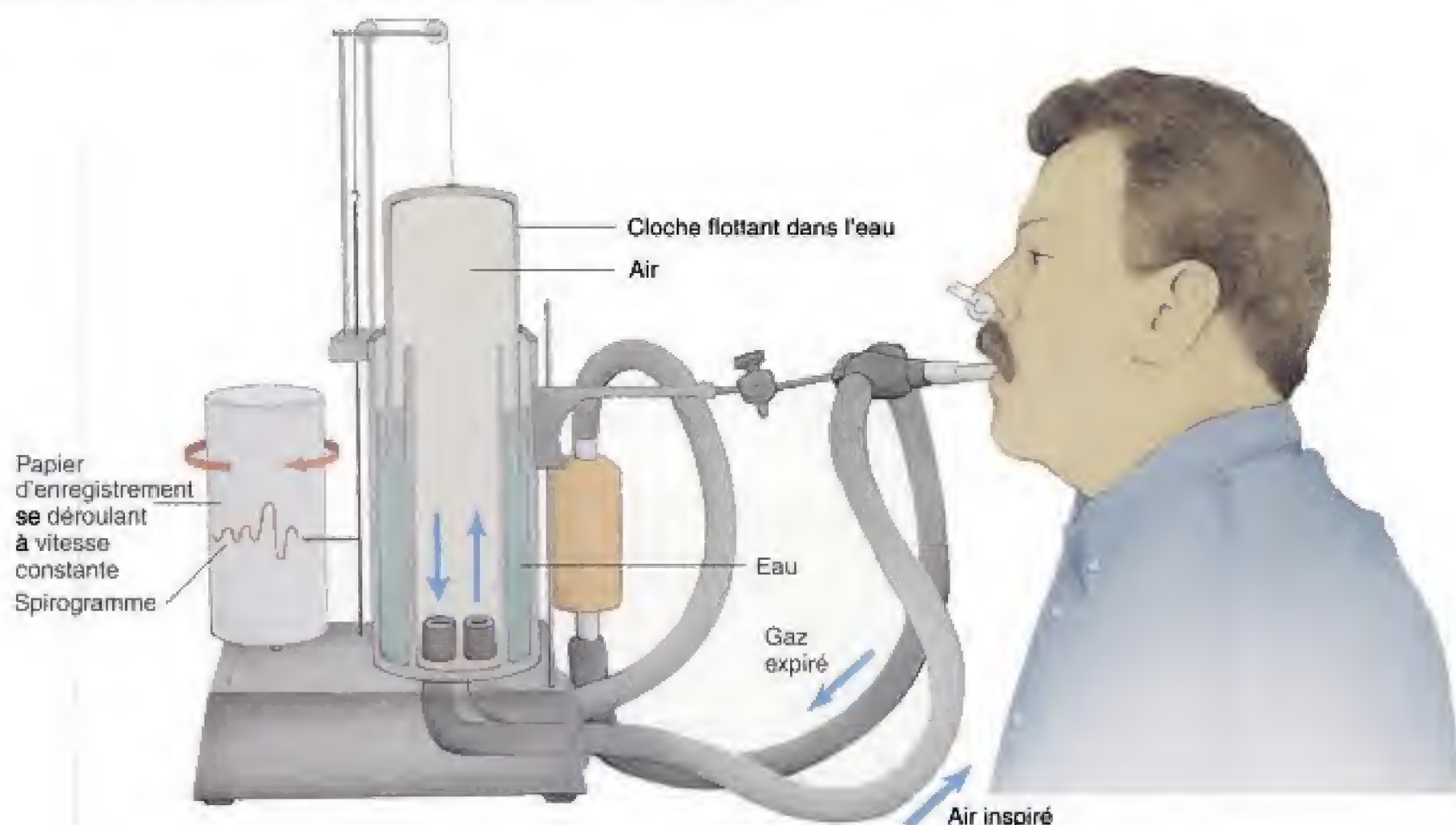
### CAPACITÉS ET VOLUMES PULMONAIRES

Pour l'essentiel, un spiromètre est une cloche remplie d'air baignant dans une enceinte remplie d'eau. La cloche monte et descend quand le sujet, qui respire à travers un embout buccal par une tubulure débouchant dans la cloche, expire et inspire, respectivement (● figure 12-15). L'enregistrement correspondant est appelé **spiogramme**. La plume, reliée à la cloche par un fil inextensible passant sur une poulie, monte quand la cloche baisse à l'inspiration et descend quand elle monte à l'expiration. Le déplacement de la plume est enregistré sur un cylindre tournant. Les déplacements de la plume et la vitesse de rotation du tambour sont étalonnés en volume et temps, respectivement.

Le spiogramme schématisé d'un jeune adulte bien portant est représenté dans la ● figure 12-14b. (Les volumes sont en général plus petits chez la femme.) On distingue les volumes et

### ● FIGURE 12-15

**Spiromètre** Un spiromètre est un appareil qui sert à mesurer le volume d'air inspiré et expiré ; il consiste en une cloche remplie d'air baignant dans un conteneur rempli de liquide. Quand le sujet expire ou inspire dans la cloche grâce à la tubulure, la montée et la baisse de la cloche sont enregistrées sous forme du spiogramme ; celui-ci est étalonné ce qui permet de connaître le volume de gaz déplacé.





capacités pulmonaires suivants (une capacité est la somme de plusieurs volumes pulmonaires) :

- **Volume courant (VT)** : volume d'air entrant dans les poumons et en sortant au cours d'un cycle ventilatoire ; en moyenne autour de 500 ml au repos.
- **Volume de réserve inspiratoire (VRI)** : volume d'air inspiré en plus du volume courant de repos au cours d'une inspiration maximale causée par la contraction maximale des muscles inspiratoires (diaphragme, muscles intercostaux externes et muscles inspiratoires accessoires) ; en moyenne 3 l.
- **Capacité inspiratoire (CI)** : volume maximal d'air inspiré à partir de la fin d'une expiration normale ( $CI = VT + VRI$ ) ; en moyenne 3,5 l.
- **Volume de réserve expiratoire (VRE)** : volume maximal d'air chassé des poumons au cours d'une expiration active causée par la contraction maximale des muscles expiratoires en sus du volume expiré à la fin d'une expiration normale passive, au repos ; en moyenne 1 l.
- **Volume résiduel (VR)** : volume minimal d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration maximale ; en moyenne 1,2 l. Le volume résiduel ne peut pas être mesuré avec un spiromètre puisque, par définition, le gaz correspondant au VR ne peut pas être expiré. Le volume résiduel est mesurable par d'autres méthodes, notamment par la méthode de dilution d'un gaz traceur insoluble et anodin comme l'hélium.
- **Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)** : volume des poumons à la fin d'une expiration normale passive ( $CRF = VR + VRE$ ) ; en moyenne 2,2 l.
- **Capacité vitale (CV)** : volume maximal d'air mobilisable ( $CV = VRI + VT + VRE$ ). La capacité vitale peut être mesurée à partir d'une inspiration forcée (capacité vitale expiratoire (● figure 12-16) ou d'une expiration maximale (capacité vitale inspiratoire) ; en moyenne 4,5 l. La mesure de la CV est fatigante mais utile pour juger de l'état des poumons.
- **Capacité pulmonaire totale (CPT)** : volume maximal d'air contenu dans les poumons ( $CPT = VR + CV$ ) ; en moyenne 5,7 l.

**Volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS)**. C'est le volume de gaz expiré pendant la toute première seconde d'une expiration maximale à partir d'une inspiration maximale ; le VEMS est normalement de 80 % environ de la capacité vitale ; le rapport  $VEMS/CV$  est le coefficient de Tiffeneau. (On détermine couramment le débit gazeux maximal atteint au cours d'une expiration forcée partant de l'inspiration maximale ; c'est le débit de pointe (DP), habituellement exprimé en l/min, et mesurable au lit du malade avec des « gadgets » bon marché appelés débitmètres de pointe, NdT). Ces débits expiratoires maximaux, VEMS et DP sont très utiles pour estimer la sévérité d'une obstruction des voies aériennes.

## AFFECTIONS PULMONAIRES



La mesure des volumes et des capacités pulmonaires n'a pas seulement un intérêt théorique ; elle permet en effet de fournir au clinicien des données utiles pour le diagnostic d'affections du poumon. Deux grandes catégories d'affections respiratoires modifient le spirogramme, les *bronchopneumopathies obstructives* et les *pneumopathies restrictives* (● figure 12-17). Ce ne sont pas cependant les seules affections pulmonaires pas plus que le spirogramme n'est le seul test fonctionnel respiratoire. Par exemple, d'autres affections perturbent les échanges pulmonaires d' $O_2$  et de  $CO_2$ , ou la ventilation



● **FIGURE 12-16**

**Radiographie des poumons illustrant la variation maximale de leur volume.** a) Les poumons ont leur plus grand volume à l'inspiration maximale. b) Les poumons sont à leur plus petit volume possible à la fin d'une expiration maximale. La différence entre ces deux volumes est la capacité vitale qui correspond au volume maximal d'air qui peut être expiré au cours de l'expiration suivant une inspiration maximale.

pulmonaire par suite d'un trouble mécanique comme une affection neuromusculaire atteignant les muscles respiratoires ou une déformation grave de la cage thoracique ou une anomalie de la circulation pulmonaire.

## ■ La ventilation alvéolaire est moindre que la ventilation pulmonaire à cause de l'espace mort

Les changements de volume sont seulement l'un des facteurs de la **ventilation pulmonaire**, qui est le volume d'air inspiré et expiré en une minute ; l'autre facteur est la **fréquence respiratoire** qui est en moyenne, au repos, de 12 par minute.

$$\text{Ventilation pulmonaire} = \text{Volume courant} \times \text{fréquence respiratoire}$$

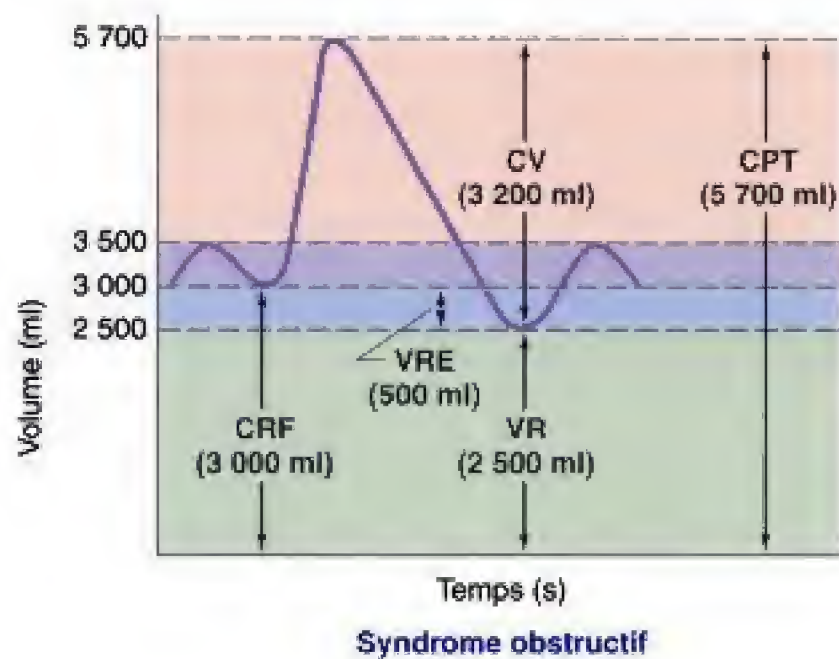
(ml/min)                      (ml)                      (cycles/min)

Pour un volume courant moyen de 500 ml et une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute, la ventilation pulmonaire est de 6 000 ml/min, soit 6 l d'air entrant dans les poumons ou en sortant chaque minute. Pendant une courte durée, un jeune adulte de sexe masculin peut augmenter volontairement sa ventilation pulmonaire 25 fois jusqu'à 150 l/min. L'augmentation de la ventilation pulmonaire est obtenue grâce à celle du volume courant et de la fréquence respiratoire, celle du volume courant étant proportionnellement plus grande que celle de la fréquence.

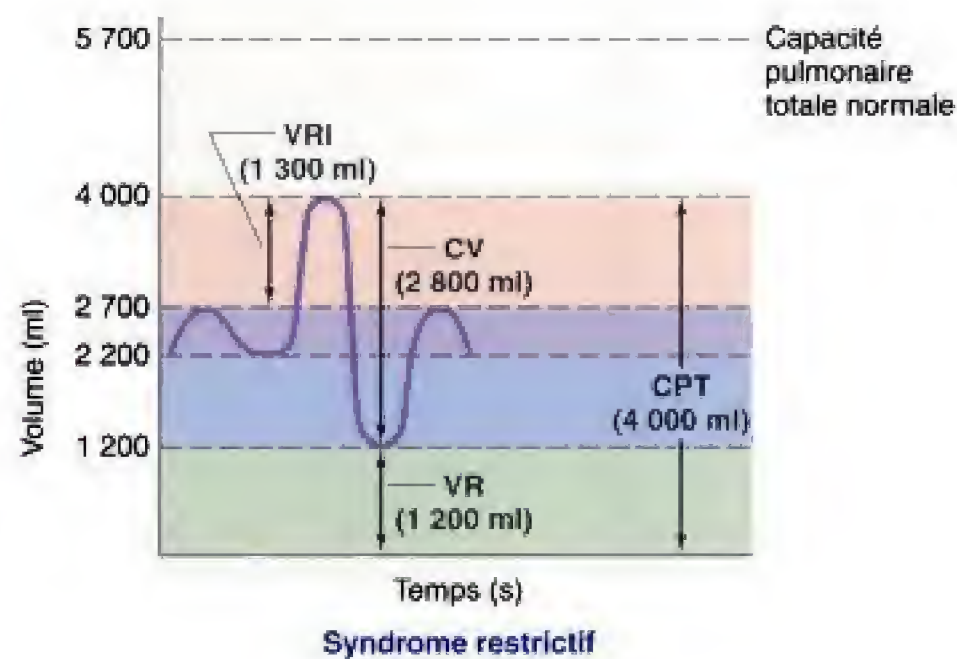
## ESPACE MORT ANATOMIQUE

Tout l'air inspiré n'arrive pas jusqu'aux alvéoles ; une partie reste dans les voies aériennes de conduction qui ne participent pas aux échanges gazeux. Le volume des voies de conduction d'un adulte normal est d'environ 150 ml. C'est l'**espace mort anatomique**, ainsi appelé parce qu'il contient de l'air inutile pour les échanges gazeux. Cet espace mort anatomique est un facteur important de l'efficacité de la ventilation. En effet, bien que le volume d'air entrant et sortant au cours de chaque cycle soit de 500 ml au repos, seulement 350 ml participent au renouvellement du gaz alvéolaire par de l'air atmosphérique parce que 150 ml restent dans l'espace mort anatomique.





(a)



(b)

## ● FIGURE 12-17

**Spirogrammes anormaux au cours de maladies pulmonaires obstructives et restrictives.** a) Spirogramme dans une maladie obstructive. Comme l'expiration est plus difficile que l'inspiration, la CPT est pratiquement normale tandis que la CRF et le VR sont anormalement grands ; une quantité excessive d'air reste dans les poumons à la fin de l'expiration. Du fait de l'augmentation du VR, la CV est réduite. Avec plus d'air restant dans les poumons, une fraction moindre de la CPT est utilisable pour les échanges de gaz avec l'atmosphère. Une autre particularité est la réduction du VEMS (volume maximal expiré à partir de la CPT au cours de la première seconde d'une expiration forcée). La réduction du VEMS est typiquement plus importante que celle de la CV si bien que le rapport de Tiffeneau VEMS/CV est inférieur à sa valeur normale (80 % chez un jeune adulte bien portant). b) Spirogramme dans une maladie restrictive. Dans celle-ci les poumons sont moins compliants (plus rigides) que normalement et ne se laissent pas distendre normalement. CPT, CRF et CV sont plus petits que normalement. Le rapport VEMS/CV est normal, 80 % ou même plus, car l'écoulement de l'air dans les voies aériennes est libre. De plus, par opposition au syndrome obstructif, le VR est habituellement normal dans les syndromes restrictifs.

On voit dans la figure 12-18 que, à la fin de l'inspiration, les voies aériennes contiennent 150 ml d'air atmosphérique frais. Pendant l'expiration consécutive, 500 ml d'air sont éliminés vers l'atmosphère. Les premiers 150 ml expirés sont l'air frais qui était resté dans les voies aériennes et n'a pas été utilisé. Les 350 ml restants sont du vieil air qui a participé aux échanges de gaz avec le sang et qui est devenu du gaz alvéolaire (ce n'est plus de l'air proprement dit mais du gaz alvéolaire, cf. p. 384). Pendant cette même expiration ce sont bien 500 ml de gaz qui ont quitté les alvéoles. Les 350 premiers ml de gaz alvéolaire sont expirés vers l'atmosphère et les 150 ml restants n'arrivent pas jusqu'à l'extérieur et restent dans les voies aériennes.

Lors de l'inspiration suivante, 500 ml de gaz entrent dans les alvéoles. D'abord les 150 ml de gaz alvéolaire qui étaient restés dans l'espace mort à la fin de l'expiration précédente puis les 350 ml d'air frais inspiré venant de l'atmosphère. Mais ce sont bien 500 ml d'air qui ont été prélevés dans l'atmosphère dont les 350 premiers ml sont ceux qui sont arrivés dans les alvéoles et les 150 derniers sont ceux qui restent dans l'espace mort et

seront expirés au cours de l'expiration suivante sans avoir participé aux échanges gazeux pulmonaires.

## VENTILATION ALVÉOLAIRE

La part d'air atmosphérique qui atteint les alvéoles et participe aux échanges gazeux avec le sang est plus importante que le volume total inspiré et expiré ; c'est la ventilation alvéolaire, ou volume d'air échangé par minute entre les alvéoles et l'atmosphère. Dans la détermination de la ventilation alvéolaire, il faut tenir compte de l'espace mort anatomique.

$$\text{Ventilation alvéolaire} = (\text{volume courant} - \text{volume de l'espace mort}) \times \text{fréquence respiratoire}$$

Pour des valeurs de repos normales :

$$\begin{aligned} \text{Ventilation alvéolaire} &= (500 \text{ ml} - 150 \text{ ml}) \times 12/\text{min} \\ &= 4\,200 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Ainsi au repos, la ventilation alvéolaire est de 4 200 ml/min quand la ventilation pulmonaire est de 6 000 ml/min.



▲ **TABEAU 12-2**

Effets de différentes modalités de la ventilation pulmonaire sur la ventilation alvéolaire

| MODALITÉ DE LA VENTILATION PULMONAIRE | VOLUME COURANT (ml/cycle) | FRÉQUENCE RESPIRATOIRE (cycles/min) | VOLUME MORT (ml) | VENTILATION PULMONAIRE (ml/min)* | VENTILATION ALVÉOLAIRE (ml/min)** |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Calme au repos                        | 500                       | 12                                  | 150              | 6 000                            | 4 200                             |
| Profonde, lente                       | 1 200                     | 5                                   | 150              | 6 000                            | 5 250                             |
| Superficielle, rapide                 | 150                       | 40                                  | 150              | 6 000                            | 0                                 |

\*Produit du volume courant par la fréquence respiratoire.

\*\*Produit du volume courant moins le volume de l'espace mort par la fréquence respiratoire.

considérablement dans certaines maladies des poumons, au point de compromettre la survie.

Nous en avons fini avec la mécanique respiratoire responsable de la ventilation pulmonaire. Il nous faut maintenant examiner les échanges gazeux entre le gaz alvéolaire et le sang puis les échanges entre le sang et les tissus.

## ÉCHANGES GAZEUX PULMONAIRES

Le but final de la respiration pulmonaire est d'approvisionner le sang en  $O_2$  et de le décharger en  $CO_2$ . Le sang est le système de transport d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre les poumons et les tissus qui prélèvent de l' $O_2$  dans le sang et l'enrichissent en  $CO_2$ .

### ■ Les mouvements de gaz sont dus à la différence des pressions partielles

Les échanges tissulaires et pulmonaires de gaz se font par simple diffusion passive sous l'effet de différences de pression partielle ; il n'y a pas de transport actif de ces gaz. Voyons ce que sont ces différences de pression partielle et comment elles sont établies.

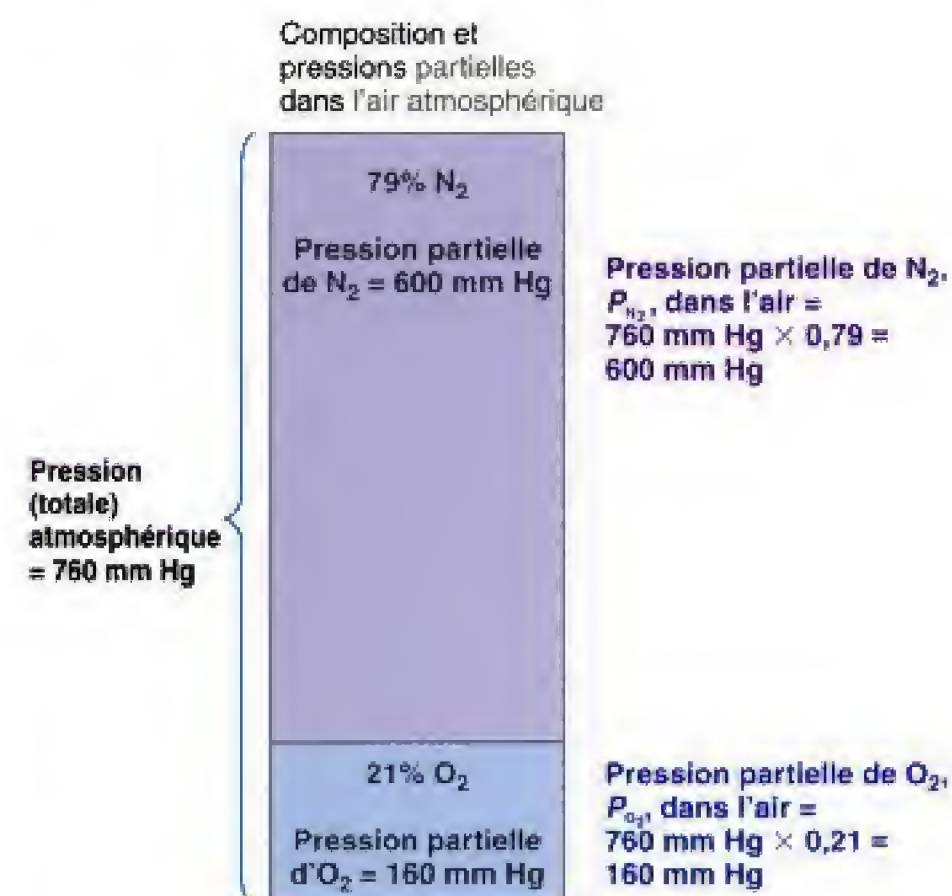
#### PRESSION PARTIELLE

L'air atmosphérique est un mélange de gaz. Normalement l'air contenant environ 79 % d'azote ( $N_2$ ), 21 % d' $O_2$  et un pourcentage négligeable de  $CO_2$ , d'autres gaz dits rares, de polluants atmosphériques et de vapeur d'eau dans des conditions normales. Tous ensemble, ces gaz exercent une pression totale atmosphérique de 760 mm Hg en moyenne au niveau de la mer. La pression totale est la somme de la pression partielle exercée par chacun des gaz constituant le mélange ; chaque molécule de gaz, quelle qu'en soit la taille, exerce la même pression ; par exemple une molécule de  $N_2$  exerce la même pression qu'une molécule d' $O_2$ . Puisqu'il y a 79 % de molécules de  $N_2$  dans l'air, 79 % des 760 mm Hg de pression atmosphérique sont dus aux molécules

de  $N_2$ . De même, puisqu'il y a 21 % d' $O_2$  dans l'atmosphère, 21 % des 760 mm Hg de pression atmosphérique, soit 160 mm Hg, sont le fait de l' $O_2$  (● figure 12-19). La pression exercée individuellement par chaque gaz est la pression partielle,  $P_{\text{gaz}}$ . La pression partielle normale de l' $O_2$  dans l'air,  $P_{O_2}$ , est normalement de 160 mm Hg ; celle du  $CO_2$ ,  $P_{CO_2} = 0,23$  mm Hg est normalement négligeable.

#### ● FIGURE 12-19

**Concept de pression partielle** La pression partielle exercée par chacun des gaz d'un mélange est égale au produit de la pression totale par leur concentration fractionnelle respective dans le mélange





Les gaz dissous dans un liquide quelconque, le sang par exemple ou un autre liquide de l'organisme, exercent aussi une pression partielle. Plus grande est la pression d'un gaz dans un liquide, plus grande est la quantité dissoute.

### DIFFÉRENCE DE PRESSIONS PARTIELLES

Il y a une différence de pression partielle entre le sang capillaire et le milieu environnant ; c'est-à-dire que la pression partielle n'y est pas la même. C'est le cas entre le sang capillaire pulmonaire et le gaz alvéolaire d'une part et entre le sang capillaire systémique et les tissus d'autre part. Un gaz diffuse toujours d'une zone de forte vers une zone de plus faible pression partielle.

#### ■ Dans les poumons, l'O<sub>2</sub> gagne le sang et le CO<sub>2</sub> le quitte passivement sous l'effet de la différence de pression partielle

Quelles sont les pressions partielles d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans les alvéoles et les différences de pression partielle qui font se déplacer passivement ces deux gaz entre les alvéoles et le sang qui arrive dans les capillaires pulmonaires ?

#### P<sub>O<sub>2</sub></sub> et P<sub>CO<sub>2</sub></sub> ALVÉOLAIRES

La composition du gaz alvéolaire n'est pas identique à celle de l'air atmosphérique pour deux raisons. Premièrement, l'air atmosphérique est saturé en vapeur d'eau au passage dans les voies aériennes. La vapeur d'eau, comme tout autre gaz, exerce une pression partielle, de sorte que l'humidification de l'air inspiré réduit d'autant la pression partielle initiale des composants de l'air inspiré puisque la pression totale doit être égale à la pression atmosphérique. Deuxièmement, l'abaissement de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire en-dessous de celle de l'air atmosphérique, est dû au mélange d'air frais inspiré avec le gaz restant dans les alvéoles et l'espace mort à la fin de l'expiration précédente (soit avec le volume contenu dans la capacité résiduelle fonctionnelle en respiration calme au repos). À la fin de l'inspiration environ 15 % du gaz contenu dans les alvéoles est de l'air frais. Le résultat combiné de l'humidification et du renouvellement partiel du gaz alvéolaire est que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire est de 100 mm Hg au lieu de 160 mm Hg dans l'air atmosphérique.

Il est logique de penser que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire augmente à l'inspiration avec l'entrée d'air frais et baisse durant l'expiration. Toutefois, cette variation est seulement de quelques mm Hg, et ceci pour deux raisons. Premièrement, l'échange de gaz alvéolaire pour de l'air frais porte sur une faible proportion de celui-là. Le petit volume d'air frais à P<sub>O<sub>2</sub></sub> haute est mélangé dans un beaucoup plus grand volume de gaz alvéolaire à P<sub>O<sub>2</sub></sub> plus basse, de sorte que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire augmente peu. Deuxièmement, cette augmentation potentielle est réduite parce que l'O<sub>2</sub> diffuse passivement en permanence du gaz alvéolaire vers le sang à cause de la différence de pression partielle. L'O<sub>2</sub> arrivant dans les alvéoles avec l'air frais nouvellement inspiré remplace simplement l'O<sub>2</sub> qui sort des alvéoles par diffusion vers le sang. Au total la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire varie peu autour de 100 mm Hg pendant le cycle respiratoire. Comme la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang quittant les capillaires pulmonaires est en équilibre avec celle du gaz alvéolaire, il s'ensuit que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang artériel reste elle aussi pratiquement invariable de sorte que la quantité d'O<sub>2</sub> contenue dans le sang sortant des capillaires pulmonaires varie peu durant le cycle respiratoire.

Il y a une situation comparable dans le cas du CO<sub>2</sub>. Le CO<sub>2</sub>, produit en permanence par les tissus comme un déchet du métabolisme, est ajouté continuellement au sang dans les capillaires de la circulation systémique. Dans les poumons, le CO<sub>2</sub> diffuse du sang vers le gaz alvéolaire du fait de la différence de pression partielle et est finalement rejeté dans l'environnement pendant l'expiration. De même que dans le cas de l'O<sub>2</sub>, la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> alvéolaire varie peu au cours du cycle respiratoire autour de 40 mm Hg.

#### DIFFÉRENCE DE PRESSION PARTIELLE D'O<sub>2</sub> ET DE CO<sub>2</sub> AU NIVEAU DES CAPILLAIRES PULMONAIRES

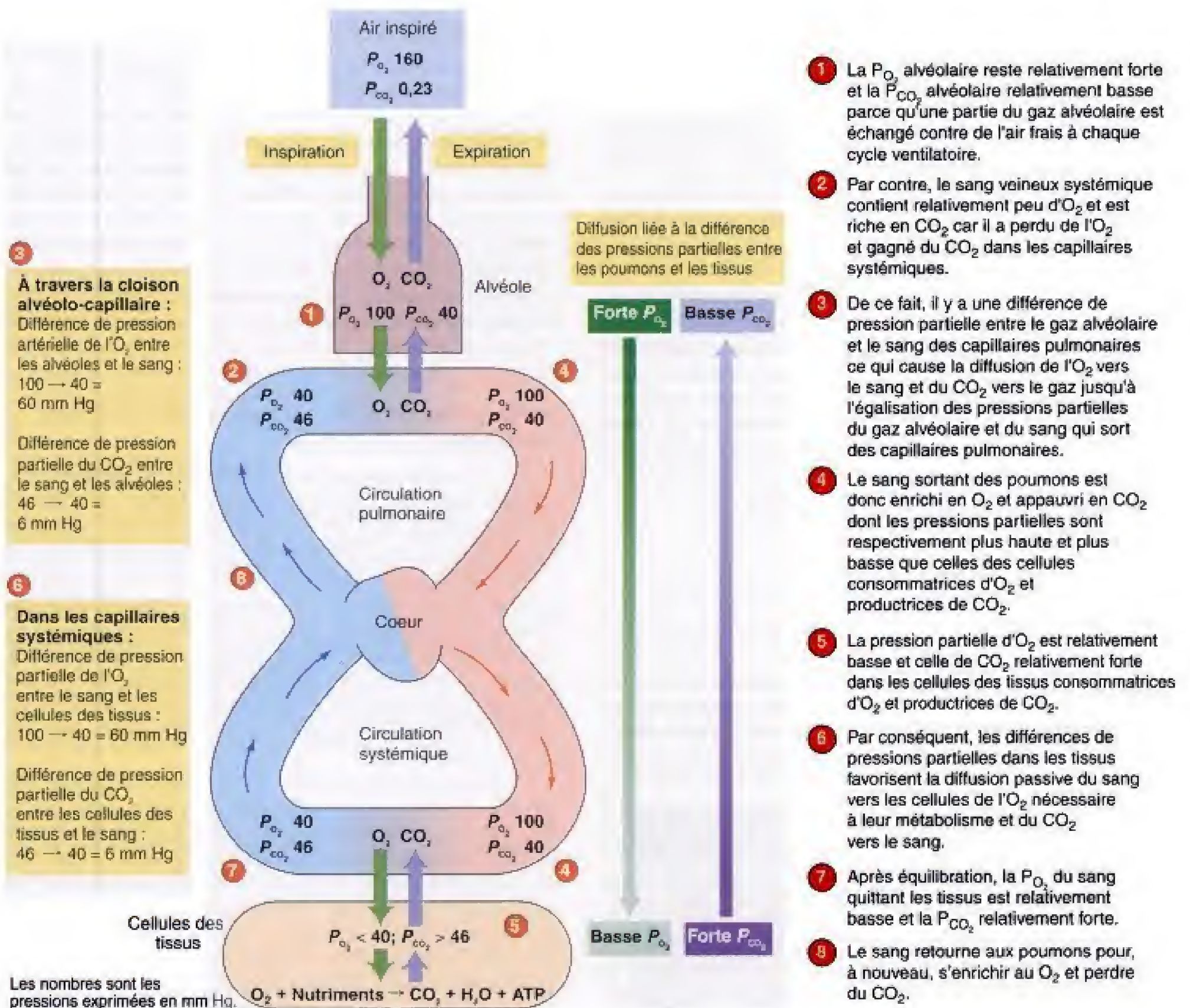
En passant dans les poumons, le sang gagne de l'O<sub>2</sub> et perd du CO<sub>2</sub> par simple diffusion du fait de la différence des pressions partielles. La ventilation enrichit en permanence le gaz alvéolaire en O<sub>2</sub> et l'appauvrit en CO<sub>2</sub> ce qui assure le maintien des différences de pression partielle entre le gaz alvéolaire et le sang. Le sang entrant dans les capillaires pulmonaires par l'artère pulmonaire est le sang veineux systémique qui, venant des tissus, contient relativement peu d'O<sub>2</sub> à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de 40 mm Hg environ et est relativement riche en CO<sub>2</sub> à la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> de 46 mm Hg. Au passage dans les capillaires pulmonaires, le sang est au contact du gaz alvéolaire (● figure 12-20). Comme la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de ce gaz est de 100 mm Hg alors que celle du sang entrant dans les capillaires est de 40 mm Hg, l'oxygène diffuse du gaz alvéolaire vers le sang jusqu'à disparition de la différence de pression ; à la sortie des capillaires pulmonaires, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang est égale à celle du gaz alvéolaire soit 100 mm Hg.

Le sens de la différence de P<sub>CO<sub>2</sub></sub> est inverse. La P<sub>CO<sub>2</sub></sub> du sang entrant dans les capillaires pulmonaires est de 46 mm Hg tandis que celle du gaz alvéolaire est de 40 mm Hg seulement ; il y a donc diffusion du CO<sub>2</sub> du sang vers le gaz alvéolaire jusqu'à l'égalisation des pressions partielles. La P<sub>CO<sub>2</sub></sub> du sang sortant des capillaires pulmonaires est donc de 40 mm Hg. Au passage à travers les poumons, le sang a donc gagné de l'O<sub>2</sub> et perdu du CO<sub>2</sub> par simple diffusion passive à cause des différences de pression partielle. À la sortie des poumons, le sang, dont la P<sub>O<sub>2</sub></sub> est de 100 mm Hg et la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> de 40 mm Hg, est devenu le sang artériel qui est pompé par le cœur vers les tissus.

Il faut remarquer que le sang revenant des tissus en direction du poumon contient encore de l'O<sub>2</sub> (sa P<sub>O<sub>2</sub></sub> est de 40 mm Hg) et que le sang sortant des poumons contient toujours du CO<sub>2</sub> (la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> du sang artériel est de 40 mm Hg). La quantité d'O<sub>2</sub> transporté par le sang en sus de celle qui est normalement prélevée par les tissus est une réserve d'O<sub>2</sub> qui est disponible à tout moment et dans laquelle les tissus peuvent puiser si leurs besoins en O<sub>2</sub> augmentent. Le CO<sub>2</sub> présent dans le sang, même après la traversée des poumons, a un rôle important dans l'équilibre acido-basique de l'organisme parce que le CO<sub>2</sub> donne naissance à de l'acide carbonique. De plus, la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle est un stimulus important de la ventilation, comme nous le verrons plus loin.

La quantité d'O<sub>2</sub> prélevée dans les poumons est la même que celle que les tissus extraient du sang et utilisent. Quand l'activité métabolique des tissus augmente, par exemple au cours de l'exercice physique, les tissus extraient plus d'O<sub>2</sub> du sang et la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang veineux systémique baisse à moins de 40 mm Hg, par exemple jusqu'à 30 mm Hg. De ce fait, la différence de P<sub>O<sub>2</sub></sub> entre le sang entrant dans les poumons et le gaz alvéolaire est plus grande qu'au repos ; elle est dans ce cas égale à 70 mm Hg (P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire de 100 mm Hg et veineuse de 30 mm Hg) au lieu de 60 mm Hg au repos (P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire de 100 mm Hg et veineuse





● **FIGURE 12-20**

Les échanges d' $O_2$  et de  $CO_2$  au niveau des capillaires pulmonaires et systémiques sont causés par les différences de leurs pressions partielles

de 40 mm Hg). Il y a de ce fait diffusion de plus d' $O_2$  du gaz alvéolaire vers le sang avant l'égalisation de la  $P_{O_2}$  du gaz alvéolaire et du sang. Cet apport accru d' $O_2$  dans le sang compense l'augmentation de l'utilisation d' $O_2$  par les tissus de sorte que la quantité d' $O_2$  prélevé dans l'environnement, couramment appelée consommation d'oxygène, reste égale à la quantité d' $O_2$  consommée par les tissus même quand celle-ci augmente. En même temps que la diffusion d' $O_2$ , des alvéoles vers le sang augmente du fait de la plus grande différence des pressions partielles, la ventilation est stimulée de sorte que plus d' $O_2$  entre dans les alvéoles pour remplacer celui qui gagne le sang par dif-

fusion. De même la quantité de  $CO_2$ , qui quitte le sang vers le gaz alvéolaire est égale à la quantité de  $CO_2$  prélevé par les tissus.

### ■ D'autres facteurs que la pression partielle jouent un rôle dans la vitesse des échanges gazeux

Nous avons traité de la diffusion de l' $O_2$  et du  $CO_2$  entre le gaz alvéolaire et le sang comme si le seul déterminant en était la différence de pression partielle. Selon la loi de la diffusion de Fick, la diffusion de gaz au travers d'un feuillet tissulaire dépend aussi de la surface et de l'épaisseur du feuillet ; elle diminue si la surface est plus petite ou si l'épaisseur est plus grande. Au repos



En réalité, bien que nous ayons décomposé ce phénomène en une succession d'étapes pour plus de clarté, la diffusion nette d'O<sub>2</sub> des alvéoles vers le sang est un phénomène continu jusqu'à ce que l'hémoglobine atteigne la saturation correspondant à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> existante. À la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle normale de 100 mm Hg, la saturation de l'hémoglobine est de 97,5 %. En « épongeant » l'O<sub>2</sub>, l'hémoglobine s'oppose à la montée de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et entretient ainsi la différence de pression partielle qui permet la diffusion de beaucoup d'O<sub>2</sub> des alvéoles vers le sang. Ce n'est que quand l'hémoglobine ne peut plus accepter d'O<sub>2</sub> (c'est-à-dire que la saturation est maximale à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> existante) que l'O<sub>2</sub> gagné par le sang reste en solution où il est directement responsable de la P<sub>O<sub>2</sub></sub>. Ce stade atteint, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang s'équilibre rapidement avec celle du gaz alvéolaire et le transfert d'O<sub>2</sub> cesse, mais ceci ne se produit qu'une fois l'hémoglobine totalement saturée. Une fois atteint l'équilibre entre la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang et celle du gaz alvéolaire, il ne peut plus y avoir de transfert supplémentaire d'O<sub>2</sub> quelle que soit la quantité d'O<sub>2</sub> transférée auparavant.

### RÔLE DE L'HÉMOGLOBINE AU NIVEAU DES TISSUS

Dans les tissus, la situation est inversée. Comme la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang entrant dans les capillaires est beaucoup plus forte que celle des tissus alentour, de l'O<sub>2</sub> diffuse immédiatement du sang vers les tissus, ce qui fait baisser la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang et, par conséquent, la saturation de l'hémoglobine ; il y a donc libération d'O<sub>2</sub> à partir d'O<sub>2</sub>-Hb. Au fur et à mesure que l'O<sub>2</sub> libéré passe en solution, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang tend à remonter au-dessus de celle des tissus d'où le transfert additionnel d'O<sub>2</sub> hors du sang et ceci bien que la concentration totale d'O<sub>2</sub> dans le sang ait diminué. Ce n'est qu'une fois que l'hémoglobine ne peut plus libérer d'O<sub>2</sub> (c'est-à-dire quand elle a atteint la (dé)saturation correspondant à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> existante) que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang devient aussi basse que celle des tissus. Ce stade atteint, le transfert d'O<sub>2</sub> cesse. Du fait que l'hémoglobine porte une grande quantité d'O<sub>2</sub> susceptible d'être libéré sous l'effet d'une faible baisse de P<sub>O<sub>2</sub></sub> dans les capillaires systémiques, beaucoup plus d'O<sub>2</sub> peut être transféré du sang vers les tissus que s'il n'y avait pas d'hémoglobine.

Au total, l'hémoglobine est le grand responsable de la quantité totale d'O<sub>2</sub> que le sang peut capter dans les poumons et libérer dans les tissus. Si la concentration d'hémoglobine est réduite de moitié, en cas d'anémie grave (cf. p. 319), la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang est réduite, elle aussi, de 50 % alors même que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est normale à 100 mm Hg de même que la saturation de l'hémoglobine à 97,5 %. Il y a en effet moitié moins d'hémoglobine disponible pour accepter de l'O<sub>2</sub> ce qui met en exergue une fois de plus le rôle critique de l'hémoglobine pour la capture d'O<sub>2</sub> par le sang dans les poumons et sa libération dans les tissus.

### ■ Dans les tissus différents facteurs facilitent la libération d'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine

Alors même que le facteur primordial dont dépend la saturation de l'hémoglobine est la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang, d'autres facteurs sont capables de modifier l'affinité, ou la force de la liaison, entre Hb et O<sub>2</sub> et de déplacer de ce fait la courbe de dissociation (c'est-à-dire de changer la saturation de l'hémoglobine à une P<sub>O<sub>2</sub></sub> donnée). Ces autres facteurs sont le CO<sub>2</sub>, le pH, la température et le 2,3-diphosphoglycérate. La courbe de dissociation représentée dans la ● figure 12-22 correspond à des valeurs normales du

CO<sub>2</sub> et du pH artériels, de la température du corps et de la concentration en 2,3-diphosphoglycérate dans les érythrocytes.

### EFFET DE CO<sub>2</sub> SUR LA SATURATION DE L'HB

L'augmentation de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> déplace la courbe vers la droite (● figure 12-24). La saturation de l'hémoglobine dépend toujours de la P<sub>O<sub>2</sub></sub>, mais la quantité d'O<sub>2</sub> fixée par l'hémoglobine est moindre à une P<sub>O<sub>2</sub></sub> donnée. Il s'agit d'un phénomène important car la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> du sang monte dans les capillaires systémiques du fait de la diffusion du CO<sub>2</sub> des cellules vers le sang en raison de la différence de pression partielle. Le surplus de CO<sub>2</sub> dans le sang diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> de sorte qu'il y a plus d'O<sub>2</sub> libéré par l'hémoglobine que sous l'effet du changement isolé de la P<sub>O<sub>2</sub></sub>.

### EFFET DE L'ACIDITÉ SUR LA SATURATION DE L'HB

L'augmentation de l'acidité déplace aussi la courbe vers la droite. Le CO<sub>2</sub> donne naissance à de l'acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) de sorte que l'acidité du sang augmente dans les capillaires systémiques du fait de son enrichissement en CO<sub>2</sub> en provenance des tissus. La diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> résultant de l'augmentation de l'acidité facilite la libération d'O<sub>2</sub> destiné aux tissus à une P<sub>O<sub>2</sub></sub> donnée. Dans les muscles au travail il y a non seulement production de plus de CO<sub>2</sub> à l'origine de plus de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mais aussi d'acide lactique si les muscles ont recours au métabolisme anaérobie (cf. pp. 29 et 220). L'augmentation supplémentaire de l'acidité qui en résulte facilite encore plus la libération d'O<sub>2</sub> dans les tissus qui en ont le plus besoin.

### EFFET DE LA TEMPÉRATURE SUR LA SATURATION DE L'HB

De même, l'augmentation de la température déplace la courbe de dissociation vers la droite d'où une plus grande libération d'O<sub>2</sub> à une P<sub>O<sub>2</sub></sub> donnée. Les muscles au travail ou d'autres tissus ayant une forte activité métabolique produisent de la chaleur. L'augmentation résultante de la température locale facilite la libération par l'hémoglobine d'O<sub>2</sub> en faveur des cellules les plus actives.

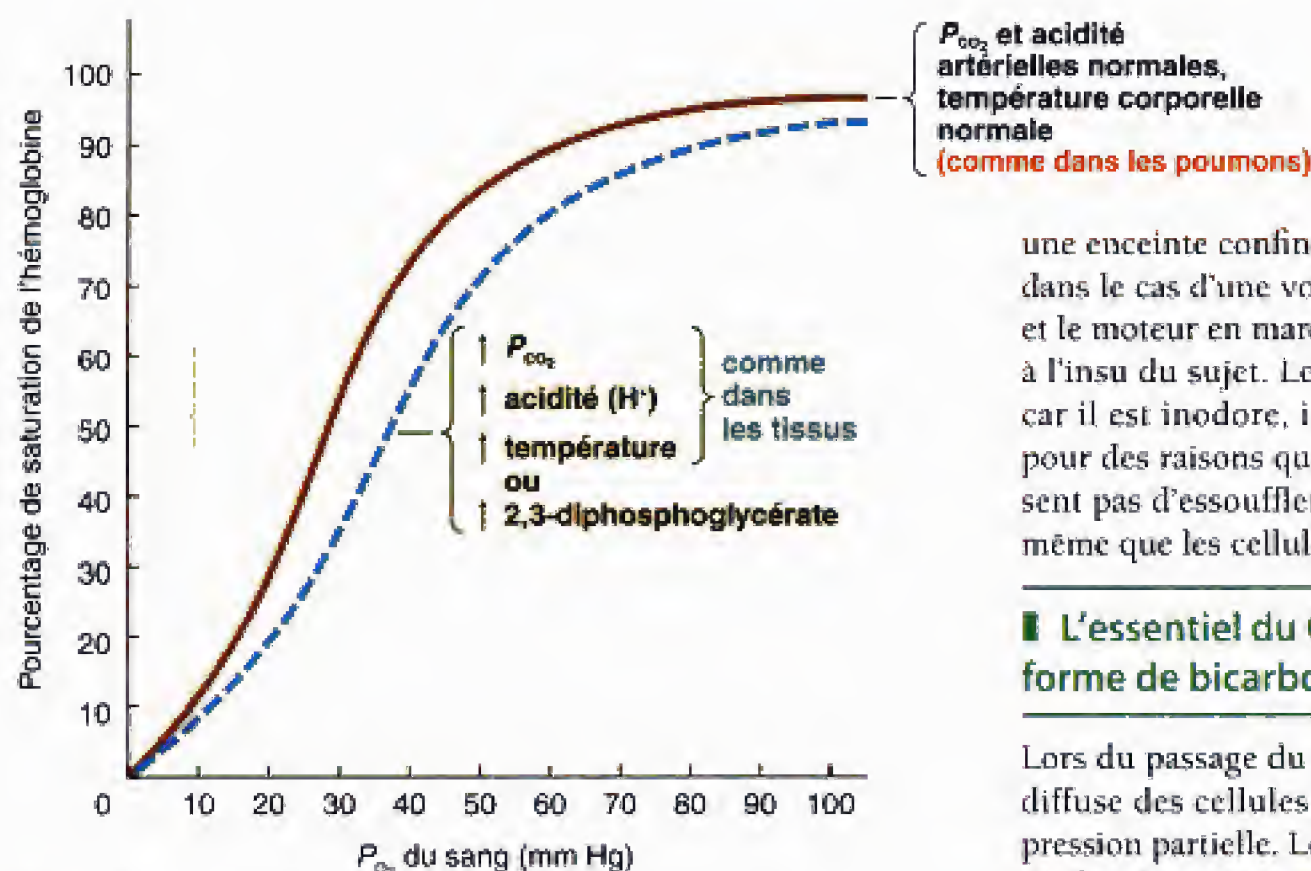
### EFFETS COMPARÉS DE CES FACTEURS DANS LES POUMONS ET LES TISSUS

Comme nous venons de le voir, l'augmentation du CO<sub>2</sub>, de l'acidité et de la température associée à celle du métabolisme et de la consommation d'O<sub>2</sub> dans les tissus renforcent l'effet de la baisse de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> sur la libération d'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine. Ces effets sont en grande partie réversibles dans les poumons où le CO<sub>2</sub> en excès générateur d'acidité est éliminé et où la température est un peu plus basse. Il est heureux que l'affinité de l'hémoglobine pour l'O<sub>2</sub> augmente dans les poumons ce qui renforce l'effet de l'accroissement de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> sur le chargement de l'hémoglobine en O<sub>2</sub>.

### EFFET DU 2,3-DIPHOSPHOGLYCÉRATE SUR LA SATURATION DE L'HB

Les facteurs précédents affectent l'environnement des globules rouges, mais un facteur présent dans ceux-ci peut aussi modifier la liaison d'O<sub>2</sub> à l'hémoglobine : le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG). Ce constituant des érythrocytes, qui est un produit de leur métabolisme, peut se fixer de façon réversible sur l'hémoglobine et réduire son affinité pour l'O<sub>2</sub> au même titre que le CO<sub>2</sub> et l'acidité. Ainsi l'augmentation du 2,3-DPG, comme celle de ces autres





● **FIGURE 12-24**

**Effet de l'augmentation de  $P_{CO_2}$ , d' $H^+$ , de température et de 2,3-diphosphoglycérate sur la courbe de dissociation d' $O_2$ -Hb.** L'augmentation de la  $P_{CO_2}$ , de l'acidité, de la température et du 2,3-diphosphoglycérate, comme cela se produit au niveau des tissus, déplace vers la droite la courbe de dissociation d' $O_2$ -Hb. De ce fait, moins d' $O_2$  est combiné à l'hémoglobine à une même  $P_{O_2}$  ce qui facilite la libération de l' $O_2$  nécessaire aux tissus.

facteurs, déplace la courbe de dissociation vers la droite, facilitant la libération d' $O_2$  lors du passage du sang dans les tissus.

La production de 2,3-DPG par les érythrocytes augmente progressivement quand il y a de façon durable saturation insuffisante de l'hémoglobine dans le sang artériel, c'est-à-dire quand la concentration d'HbO<sub>2</sub> est inférieure à la normale. C'est la situation qui existe chez des sujets vivant en altitude ou souffrant de certaines maladies respiratoires ou circulatoires ou d'anémie. En favorisant la libération d' $O_2$  dans les tissus, l'augmentation du 2,3-DPG contribue au maintien de l'approvisionnement en  $O_2$  des tissus alors que l'apport artériel d' $O_2$  est réduit.

### ■ L'hémoglobine a une affinité beaucoup plus forte pour le monoxyde de carbone que pour l' $O_2$



Il y a compétition entre le monoxyde de carbone (CO) et l' $O_2$  pour les mêmes sites de liaison de l'hémoglobine, mais l'affinité du CO est 240 fois plus forte que celle de l' $O_2$ . La combinaison du CO à l'hémoglobine est la carboxyhémoglobine (HbCO). Parce que l'hémoglobine capte de façon préférentielle le CO, une fraction importante de l'hémoglobine fixe du CO même en quand il y en a peu et n'est plus disponible pour le transport de l' $O_2$ . Alors même que la concentration d'hémoglobine et la  $P_{O_2}$  sont normales, la concentration totale du sang en  $O_2$  est fortement réduite.

Heureusement, le CO n'est pas un constituant normal de l'air atmosphérique. C'est un poison gazeux produit lors de la

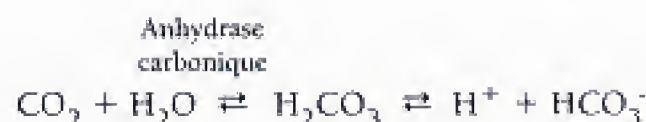
combustion incomplète de composés du carbone tels que l'essence automobile, le charbon, le bois et le tabac. Le CO est d'autant plus dangereux qu'il est insidieux. En cas de production de CO dans

une enceinte confinée, sa concentration augmente (par exemple dans le cas d'une voiture en stationnement, les fenêtres fermées et le moteur en marche) et peut atteindre une valeur dangereuse à l'insu du sujet. Le monoxyde de carbone n'est pas détectable car il est inodore, incolore, insipide et non irritant. En outre, pour des raisons qui seront envisagées plus loin, le sujet ne ressent pas d'essoufflement et n'augmente pas sa ventilation alors même que les cellules manquent d' $O_2$ .

### ■ L'essentiel du $CO_2$ est transporté dans le sang sous forme de bicarbonate

Lors du passage du sang dans les capillaires des tissus, du  $CO_2$  diffuse des cellules vers le sang sous l'effet de sa différence de pression partielle. Le  $CO_2$  est véhiculé par le sang de trois façons (● figure 12-25 et ▲ tableau 12-3 ; p. 387).

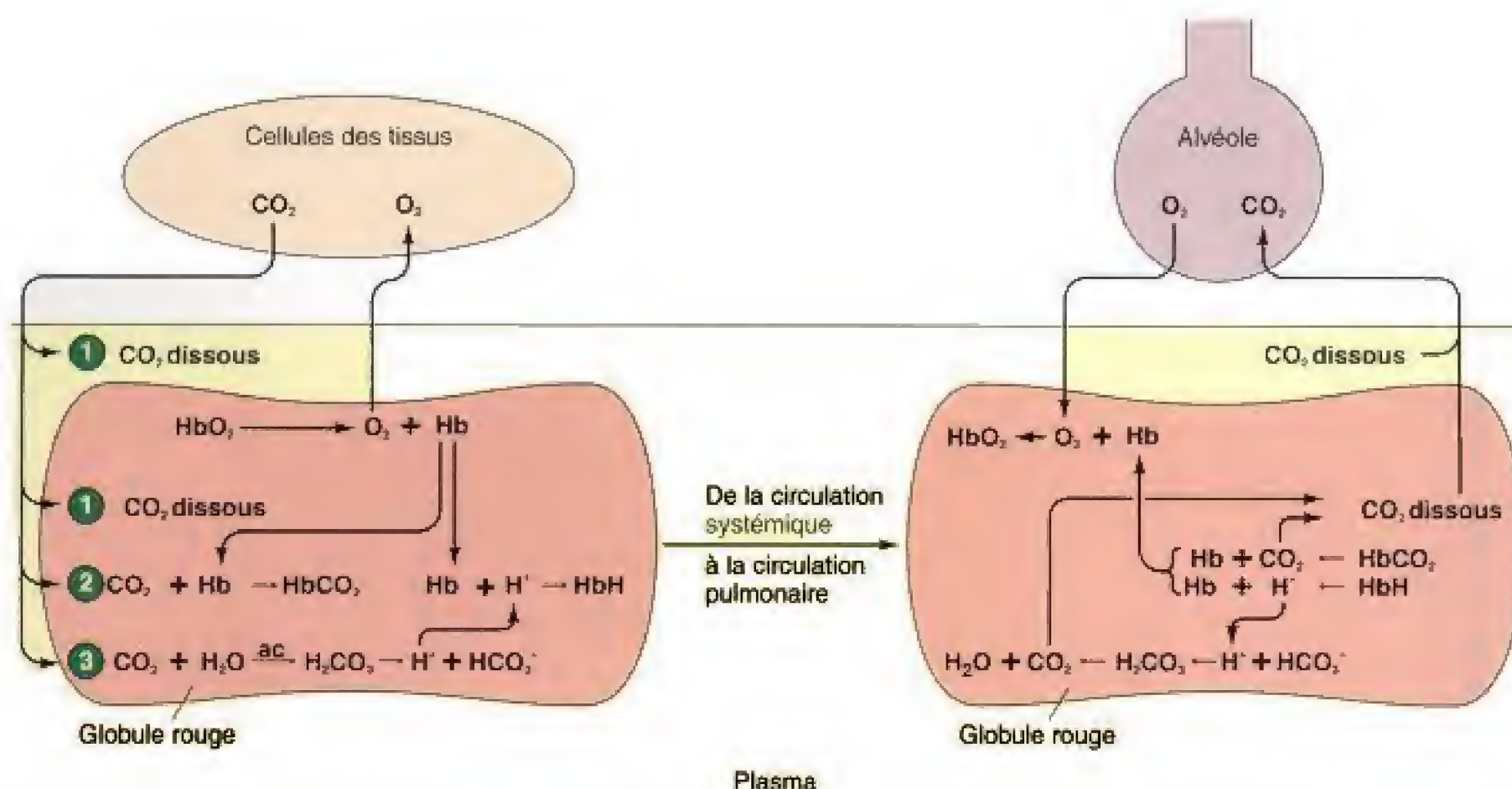
1. **Dissous.** Comme dans le cas de l' $O_2$ , la quantité de  $CO_2$  dissous dépend de la pression partielle ( $P_{CO_2}$ ). Comme la solubilité du  $CO_2$  dans le sang est plus grande que celle de l' $O_2$ , il y a proportionnellement plus de  $CO_2$  que d' $O_2$  sous forme dissoute. Mais ceci ne représente quand même que 10 % environ du contenu total en  $CO_2$  à la  $P_{CO_2}$  normale du sang veineux.
2. **Lié à l'hémoglobine.** Environ 30 % du  $CO_2$  restant est combiné à l'hémoglobine sous forme de carboxyhémoglobine (HbCO<sub>2</sub>). Le dioxyde de carbone se lie à la globine contrairement à l' $O_2$  qui se lie à l'hème. L'affinité d'Hb réduite pour le  $CO_2$  est plus forte que celle d'HbO<sub>2</sub>. La libération d' $O_2$  dans les tissus facilite donc la capture de  $CO_2$  par l'hémoglobine.
3. **Sous forme de bicarbonate.** Le bicarbonate ( $HCO_3^-$ ) est la forme de transport de  $CO_2$  prédominante ; environ 60 % du  $CO_2$  est converti dans les érythrocytes en  $HCO_3^-$  par la réaction suivante :



Au cours de la première étape, le  $CO_2$  se combine à  $H_2O$  pour former l'acide carbonique ( $H_2CO_3$ ) ; cette réaction est très lente dans le plasma mais est rapide dans les érythrocytes en présence de l'enzyme anhydrase carbonique qui catalyse (accélère) la réaction. De façon caractéristique d'un acide, une fraction de l'acide carbonique se dissocie (au pH du sang) en ions hydrogène ( $H^+$ ) et bicarbonate ( $HCO_3^-$ ). L'atome de carbone et les deux atomes d' $O_2$  de la molécule initiale de  $CO_2$  sont donc présents dans le sang dans la molécule d' $HCO_3^-$ . Ceci est bénéfique car  $HCO_3^-$  est plus soluble dans le sang que le  $CO_2$ .

La grande majorité des ions  $H^+$  accumulés dans les érythrocytes par suite de la dissociation d' $H_2CO_3$  se lie à l'hémoglobine. Comme dans le cas du  $CO_2$ , l'affinité d'Hb réduite pour les ions  $H^+$  est supérieure à celle d'HbO<sub>2</sub>. De ce fait, la libération d' $O_2$  facilite la capture des ions  $H^+$  venant de la dissociation d' $H_2CO_3$ . Du fait que seuls les ions  $H^+$  libres et dissous contribuent à l'acidité d'une solution, le sang veineux serait beaucoup plus acide que le sang artériel si Hb « n'épongeait » pas la plupart des ions  $H^+$  formés dans les tissus.





ac = anhydrase carbonique

## ● FIGURE 12-25

**Transport du dioxyde de carbone par le sang.** Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) prélevé dans les tissus est transporté par le sang vers les poumons sous trois formes : en solution 1), combiné à l'hémoglobine (Hb) 2) et comme ion bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 3). L'hémoglobine est présente seulement dans les globules rouges, de même que l'anhydrase carbonique, l'enzyme qui catalyse la production de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Les ions H<sup>+</sup> produits lors de la formation HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se lient aussi à Hb. Les réactions qui ont lieu dans les tissus sont réversibles dans les poumons où le CO<sub>2</sub> diffuse hors du sang pour entrer dans les alvéoles.

La facilitation de la capture du CO<sub>2</sub> et des ions H<sup>+</sup> par l'hémoglobine et la libération d'O<sub>2</sub>, ont lieu de façon concomitante. L'augmentation de CO<sub>2</sub> et d'ions H<sup>+</sup> dans les tissus facilite la libération d'O<sub>2</sub> et celle-ci favorise la capture de CO<sub>2</sub> et d'H<sup>+</sup>. L'ensemble du processus est très efficace. L'hémoglobine réduite doit retourner aux poumons pour se charger en O<sub>2</sub>. Le CO<sub>2</sub> et les ions H<sup>+</sup>, chargés par l'hémoglobine dans les tissus à la suite de la libération de l'O<sub>2</sub> sont de même transportés vers les poumons et les réactions qui ont lieu dans les poumons où le sang perd du CO<sub>2</sub> au profit des alvéoles se produisent en sens inverse de celles qui ont lieu dans les tissus à la suite de l'entrée de CO<sub>2</sub> dans le sang, (● figure 12-25).

## ■ Différentes situations sont caractérisées par des anomalies des échanges gazeux

On trouvera dans le tableau 12-4 un glossaire des termes utilisés pour qualifier différentes anomalies respiratoires.

## ANOMALIES DE LA PO<sub>2</sub> ARTÉRIELLE



L'hypoxie est l'insuffisance d'O<sub>2</sub> au niveau des cellules. Il y a quatre grandes catégories d'hypoxie :

1. L'hypoxie hypoxique est caractérisée par une faible P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle associée à l'insuffisance de saturation de l'hémoglobine. Elle est causée par a) diverses affections avec P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle basse alors que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire peut être normale par exemple en cas de court-circuit de sang veineux vers le sang artériel par suite d'une cardiopathie congénitale (enfant bleu) ou de certaines affections pulmonaires ou b) l'exposition à l'altitude ou à un environnement appauvri en O<sub>2</sub> est en quel cas la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire et la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle sont basses.
2. L'hypoxie anémique est caractérisée par la réduction de la capacité de transport d'O<sub>2</sub> par le sang. Elle peut être causée par : a) la diminution du nombre des globules rouges circulants ; b) la quantité insuffisante d'hémoglobine dans les globules rouges ; c) l'intoxication par le CO. Dans toutes les hypoxies anémiques la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est normale mais la concentration d'O<sub>2</sub> dans le sang est basse du fait du déficit en hémoglobine disponible.



▲ TABLE 12-4

Bref glossaire de situations importantes de la respiration

**Apnée** Interruption passagère de la ventilation

**Asphyxie** Manque d'O<sub>2</sub> et rétention de CO<sub>2</sub> dus à la respiration dans un environnement confiné, ou à la difficulté ou à l'arrêt de la respiration par suite d'un obstacle mécanique.

**Cyanose** Teinte bleutée de la peau et des muqueuses due à la présence de sang artériel insuffisamment oxygéné.

**Dyspnée** Respiration difficile ou laborieuse

**Eupnée** Respiration normale

**Hypercapnie** Excès de CO<sub>2</sub> dans le sang artériel

**Hyperpnée** Augmentation de la ventilation pulmonaire adaptée à celle du métabolisme, comme dans l'exercice physique.

**Hyperventilation** Augmentation de la ventilation démesurée par rapport au métabolisme cause de baisse de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> et d'alcalose respiratoire

**Hypocapnie** P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle plus basse que normalement

**Hypoventilation** Ventilation insuffisante par rapport au métabolisme d'où l'augmentation de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> et de l'acidose respiratoire

**Hypoxie** Manque d'O<sub>2</sub> dans les cellules

**Anémique** Réduction de la capacité de transport d'O<sub>2</sub> par le sang

**Circulatoire** Insuffisance de l'apport de sang oxygéné aux tissus ; aussi appelée hypoxie par stagnation

**Histotoxique** Incapacité des cellules à utiliser l'O<sub>2</sub> disponible

**Hypoxique** P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle basse avec saturation insuffisante de l'hémoglobine

**Arrêt respiratoire** Cessation de la ventilation définitive (sans intervention thérapeutique)

**Suffocation** État pathologique dans lequel l'accès normal d'air dans les poumons est empêché

3. L'hypoxie circulatoire est caractérisée par l'insuffisance d'apport de sang oxygéné aux tissus. Typiquement, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la concentration en O<sub>2</sub> artérielles sont normales mais les tissus ne reçoivent pas suffisamment de sang.

4. L'hypoxie histotoxique dans laquelle l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus est normal mais ceux-ci sont incapables d'utiliser l'O<sub>2</sub> disponible. L'exemple classique est l'empoisonnement par le cyanure qui bloque certains enzymes nécessaires à la respiration cellulaire.

L'hyperoxie, un état dans lequel la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est anormalement haute, n'existe pas chez un sujet respirant de l'air atmosphérique au niveau de la mer, mais peut être due à la respiration d'un mélange gazeux enrichi en O<sub>2</sub> qui cause l'augmentation de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire et artérielle. En effet, puisque le pourcentage d'O<sub>2</sub> dans le mélange est accru, la pression partielle de l'O<sub>2</sub> contribue plus que normalement à la pression totale du gaz inspiré, de sorte que plus d'O<sub>2</sub> est dissous dans le sang avant

que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle ne s'équilibre avec la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du gaz alvéolaire. Malgré l'augmentation de l'O<sub>2</sub> dissous la concentration totale d'O<sub>2</sub> dans le sang est peu augmentée parce que l'hémoglobine est presque entièrement saturée à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> normale du sang artériel. Dans certaines maladies pulmonaires où la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est basse, la respiration d'un mélange enrichi en oxygène peut être bénéfique en majorant la différence de P<sub>O<sub>2</sub></sub> entre les alvéoles et le sang du fait de l'augmentation de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire ce qui fait remonter la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle. D'un autre côté, si la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est trop haute, il y a risque de toxicité de l'oxygène. Même en l'absence d'augmentation importante de la concentration d'O<sub>2</sub> dans le sang, certaines cellules peuvent être endommagées par une trop forte P<sub>O<sub>2</sub></sub> ; c'est en particulier le cas de cellules du cerveau et de la rétine, d'où la prudence avec laquelle il faut se servir de l'oxygénothérapie (notamment chez les prématurés en outre la respiration prolongée d'un mélange à plus de 50 % d'O<sub>2</sub> fait courir le risque de lésions pulmonaires cause d'œdème pulmonaire qui s'oppose au transfert d'O<sub>2</sub> des alvéoles vers le sang à l'origine d'un véritable cercle vicieux, NdT).

### ANOMALIES DE LA P<sub>CO<sub>2</sub></sub> ARTÉRIELLE



L'hypercapnie est l'excès de CO<sub>2</sub> dans le sang artériel ; elle est causée par l'hypoventilation (ventilation insuffisante pour éliminer le CO<sub>2</sub> produit par le métabolisme et apporter l'O<sub>2</sub> qui lui est nécessaire). Dans la plupart des maladies de l'appareil respiratoire il y a à la fois excès de CO<sub>2</sub> dans le sang artériel (la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle est anormalement haute) et déficit en O<sub>2</sub> (hypoxie hypoxique associée à l'hypercapnie).

L'hypocapnie, définie comme l'abaissement de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle en-dessous de la valeur normale, est causée par l'hyperventilation. Il y a hyperventilation quand la ventilation est excessive par rapport au besoin d'élimination du CO<sub>2</sub> produit par le métabolisme de telle sorte que le CO<sub>2</sub> est éliminé vers l'atmosphère plus vite qu'il n'est produit par les tissus et que la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle baisse. L'hyperventilation peut être déclenchée par l'anxiété, la fièvre et l'empoisonnement par l'aspirine. La P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire monte pendant l'hyperventilation puisqu'il y a apport aux alvéoles de plus d'O<sub>2</sub> en provenance de l'atmosphère qu'il n'en est consommé par les tissus de sorte que la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle monte. Mais, comme l'hémoglobine est quasiment saturée quand la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle est normale, la concentration totale en O<sub>2</sub> du sang augmente très peu en cas d'hyperventilation ; il y a seulement un peu plus d'O<sub>2</sub> dissous.

L'augmentation de la ventilation n'est pas synonyme d'hyperventilation. On appelle hyperpnée l'augmentation de la ventilation ajustée à celle du métabolisme, par exemple lors de l'exercice physique durant lequel il est nécessaire qu'augmentent l'apport en O<sub>2</sub> et l'élimination du CO<sub>2</sub>. Pendant l'exercice, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> alvéolaires ne changent pratiquement pas car les échanges gazeux sont ajustés à la plus grande consommation d'O<sub>2</sub> et production de CO<sub>2</sub>.

### CONSÉQUENCES DES ANOMALIES DES GAZ DU SANG ARTÉRIEL



Les conséquences du déficit en O<sub>2</sub> disponible au cours de l'hypoxie sont manifestes dans les tissus. Les cellules ont besoin d'O<sub>2</sub> pour l'entretien du métabolisme énergétique. Les conséquences de modifications du CO<sub>2</sub> sanguin sont moins évidentes et portent surtout sur l'équilibre



### Effets de l'altitude et de la profondeur sur l'organisme

Notre organisme est parfaitement adapté à la vie à une pression atmosphérique normale. La montée en altitude et la plongée profonde peuvent avoir des conséquences néfastes pour l'organisme.

### Effets de la haute altitude sur l'organisme

La pression atmosphérique baisse avec l'altitude. À 5 000 m au-dessus du niveau de la mer, elle est de 380 mm Hg soit la moitié de sa valeur normale au niveau de la mer. Étant donné que la proportion d'O<sub>2</sub> et de N<sub>2</sub> dans l'air ne change pas, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de l'air inspiré à cette altitude est 21 % de 380 soit 80 mm Hg et la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire est encore plus basse à 45 mm Hg. À toute altitude supérieure à 3 000 m la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang artériel tombe en-dessous de la zone de sécurité représentée par le plateau de la courbe de dissociation d'HbO<sub>2</sub> et est dans la région de forte pente de celle-ci. De ce fait, la saturation de l'hémoglobine tombe très rapidement si l'on dépasse cette altitude.

Les sujets montant rapidement à 3 000 m ou plus sont sujets au mal aigu des montagnes attribué à l'hypoxie hypoxémique et à l'alcalose qui en est la conséquence. La stimulation de la ventilation par l'hypoxie tend à maintenir la P<sub>O<sub>2</sub></sub> alvéolaire le plus haut

possible, compte tenu de l'altitude, mais au prix de l'élimination excessive de CO<sub>2</sub>. Les symptômes du mal aigu des montagnes sont la sensation de fatigue, la nausée, la perte de l'appétit, l'accélération du cœur (qui tend dans une certaine mesure à augmenter l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus) et des troubles neurologiques tels que troubles du jugement, étourdissement, et incoordination motrice (il y a des différences indivi-

duelles de gravité du mal aigu des montagnes ; les formes graves tuent par œdème du cerveau et œdème pulmonaire si le sujet n'est pas ramené d'urgence à plus basse altitude, NdT).

Cependant des milliers de personnes vivent à plus de 3 000 m ; certaines populations des Andes et de l'Himalaya vivent à 5 000 m, la plus haute altitude de résidence permanente. Comment ceci est-il possible ? C'est le résultat de l'acclimatation. En cas de séjour prolongé à l'altitude, les réponses aiguës compensatoires, hyperventilation et augmentation du débit cardiaque, sont remplacées par des phénomènes d'adaptation qui optimisent l'oxygénation des tissus et rétablissent l'équilibre acido-basique. La production de globules rouges augmente sous l'effet de l'érythropoïétine dont la sécrétion par des cellules endocrines du rein est stimulée par l'hypoxie (cf. p. 319). Du fait du plus grand nombre de globules rouges, la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang augmente. L'hypoxie stimule également la production de 2,3-diphosphoglycérate dans les globules rouges ce qui déplace vers la droite la courbe de dissociation d'HbO<sub>2</sub> et facilite donc la libération d'O<sub>2</sub> dans les tissus. Le nombre de capillaires augmente dans les tissus ce qui diminue la distance que l'O<sub>2</sub> doit franchir par diffusion pour aller du sang aux cellules. De plus les tissus sont capables de mieux utiliser l'O<sub>2</sub> du fait de l'augmentation du nombre des mitochondries productrices d'énergie (cf. p. 26). Les reins ramènent quasiment à la normale le



© Westlight/Photo Recherche

acido-basique. L'hypercapnie est à l'origine de la production excessive d'acide carbonique et, par suite d'ions H<sup>+</sup> ; cet état porte le nom d'*acidose respiratoire*. À l'inverse, il y a formation de moins d'acide carbonique et d'ions H<sup>+</sup> en cas d'hypocapnie. L'alcalose (moindre acidité que normalement) qui en résulte est appelée *alcalose respiratoire* (chapitre 14). (Pour apprendre les effets de l'altitude et de la plongée profonde sur les gaz du sang, consulter l'encadré ► En plus de l'essentiel).

## CONTRÔLE DE LA RESPIRATION

La ventilation, comme les battements du cœur, est un phénomène périodique ininterrompu nécessaire à la vie. Il faut que le muscle cardiaque se relâche et se contracte alternativement pour se remplir de sang et en expulser. De même, il faut que les muscles inspiratoires se contractent et se relâchent de façon rythmique pour chasser de l'air ou en faire entrer dans les poumons. Ces deux activités sont automatiques et inconscientes mais les mécanismes de commande automatique sont tout différents.

### ■ Les centres respiratoires du tronc cérébral donnent naissance au rythme respiratoire

Dans le cas du cœur, ce sont des structures pacemaker intrinsèques qui donnent naissance à l'activité rythmique ; par contre les muscles respiratoires sont des muscles squelettiques qui se contractent seulement sous l'effet de leur commande nerveuse. Le rythme respiratoire est lié à l'activité périodique de celle-ci. En d'autres termes, l'activité pacemaker responsable du rythme respiratoire siège dans des centres nerveux du tronc cérébral et non pas dans les poumons ou les muscles respiratoires. L'innervation du cœur, qui n'est pas à l'origine des battements cardiaques, a seulement pour rôle de modifier la fréquence et la force des contractions. À l'opposé, l'innervation de l'appareil respiratoire est essentielle pour son activité rythmique et pour l'asservissement réflexe de la ventilation aux changements des besoins en apport d'O<sub>2</sub> et en rejet de CO<sub>2</sub>. En outre, contrairement à l'activité du cœur qui n'est pas soumise au contrôle volontaire, la ventilation peut être modifiée volontairement pour permettre la parole, le chant, le sifflement, le jeu d'un instrument à vent, ou pour retenir sa respiration en plongée.



pH en conservant des radicaux acides qui, sans cela, auraient été éliminés dans l'urine.

Les adaptations à l'altitude ont toutefois des effets secondaires. Par exemple, l'augmentation du nombre des globules rouges augmente la viscosité du sang (« rend le sang plus épais ») ce qui peut être cause d'obstruction de vaisseaux sanguins et augmente le travail de la pompe cardiaque (cf. p. 32) (Certains sujets vivant à haute altitude souffrent du mal chronique des montagnes caractérisé notamment par l'augmentation démesurée du nombre de globules rouges, la  $P_{O_2}$  artérielle anormalement basse et la  $P_{CO_2}$  artérielle anormalement haute compte tenu de l'altitude et par l'augmentation démesurée de la pression dans l'artère pulmonaire. Cette affection atteint aussi les bovins vivant en altitude et porte le nom de maladie de Brisket. Dans de tels élevages, on a montré qu'un facteur génétique est en cause, NdT).

#### Effets de la plongée profonde sur l'organisme

Au cours de la plongée, l'organisme est soumis à une pression supérieure à la pression atmosphérique. En effet, la pression augmente rapidement avec la profondeur en raison du poids de l'eau. La pression augmente d'une atmosphère (760 mm Hg) tous les 10 mètres ; elle a donc doublé à 10 m de profondeur. La pression de l'air fourni par les bouteilles et le détendeur est à la même pression

que celle qui existe à la profondeur atteinte. Il faut se souvenir 1) que la quantité de gaz dissous est proportionnelle à sa pression partielle et 2) qu'il y a 79 % de  $N_2$  dans l'air. L'azote est certes peu soluble dans l'organisme mais à la forte  $P_{N_2}$  de la plongée profonde il s'en dissout plus que normalement dans les liquides extracellulaires et les tissus. Le peu de  $N_2$  dissous au

niveau de la mer ne tire pas à conséquence, mais la quantité accrue de  $N_2$  dissous en profondeur est cause de la narcose des profondeurs. Il semble que celle-ci soit due à la diminution d'excitabilité des neurones liée à la dissolution de  $N_2$  dans leur membrane. À 45 m de profondeur le sujet devient euphorique et somnolent comme après quelques cocktails. À plus grande profondeur, il devient faible et maladroit et finalement vers 100 m il perd connaissance. La toxicité de l'oxygène due à la forte  $P_{O_2}$  est une autre conséquence de la plongée profonde.

Un autre problème lié à la plongée profonde est lié à la remontée vers la surface. En cas de plongée profonde et prolongée, il y a dissolution de  $N_2$  dans les tissus. En cas de remontée rapide, la baisse de la  $P_{N_2}$  cause la libération du  $N_2$  dissous et la formation de bulles de  $N_2$  dans les tissus. Les conséquences de ces bulles dépendent de leur nombre et de leur siège. Ceci est le syndrome de décompression. Le syndrome de décompression est prévenu par la remontée lente respectant les paliers de décompression, et peut être traité par la mise du sujet dans un caisson de décompression ce qui permet, dans l'un et l'autre cas, l'élimination lente du  $N_2$  dissous sans formation de bulles.



Dore G. Hecceg/Vueurs Univer

## COMPOSANTS DU SYSTÈME DE CONTRÔLE NERVEUX DE LA RESPIRATION

La commande nerveuse de la ventilation comporte trois composants : 1) les structures donnant naissance à l'alternance rythmique de l'inspiration et de l'expiration ; 2) les dispositifs d'ajustement de la fréquence et de la profondeur des mouvements respiratoires en fonction des besoins de l'organisme ; et 3) les dispositifs qui modifient la ventilation pour les besoins autres que purement respiratoires. Ces derniers peuvent être sous contrôle volontaire, comme dans le cas de la parole, ou involontaire par exemple dans la toux ou l'éternuement.

Les centres respiratoires situés dans le tronc cérébral donnent naissance au rythme respiratoire. Le centre de contrôle primordial est le *centre respiratoire bulbaire* qui consiste en plusieurs ensembles de corps cellulaires des neurones qui commandent les muscles respiratoires. Il y a deux autres centres respiratoires plus haut situés dans le tronc cérébral : le *centre pneumotaxique* et le *centre apneustique* situés dans la protubérance. Ces centres influencent le centre bulbaire (● figure 12-26). Les interactions de ces différentes régions qui génèrent le rythme respiratoire sont envisagées ci-dessous.

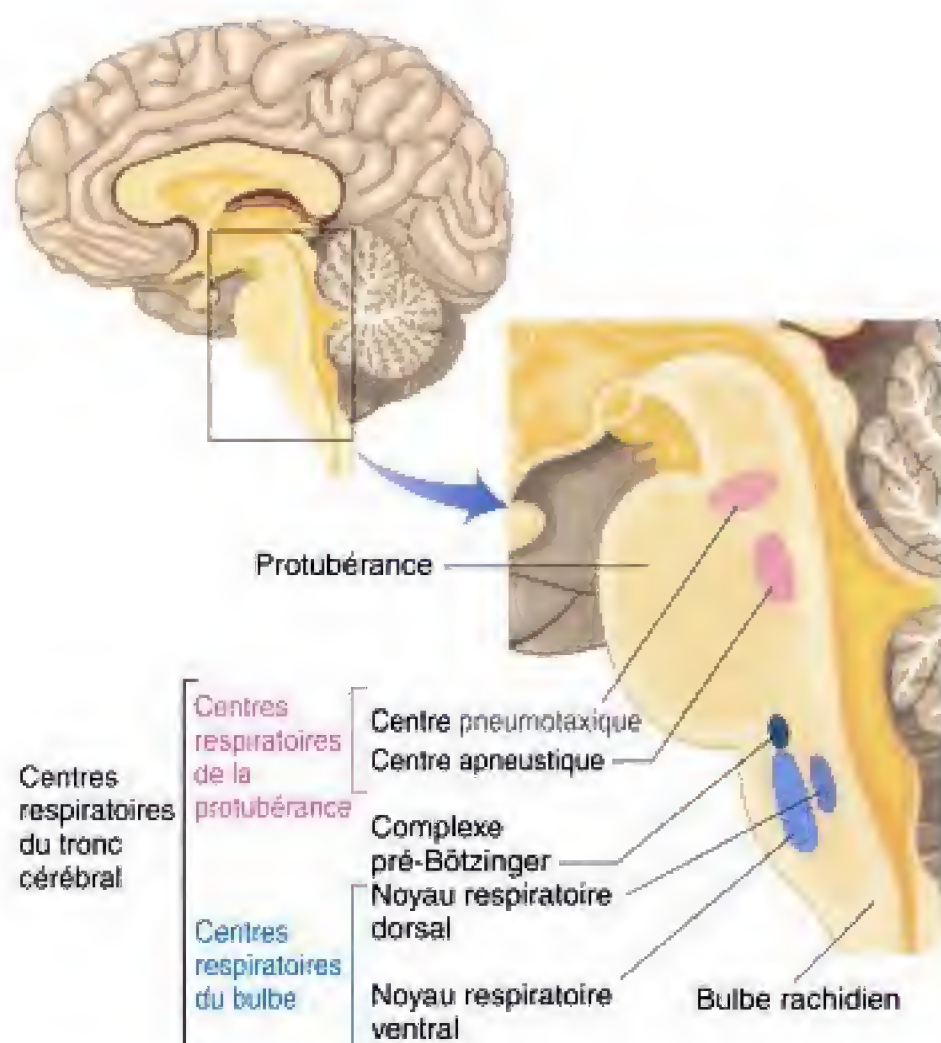
## NEURONES INSPIRATOIRES ET EXPIRATOIRES DANS LE CENTRE BULBAIRE

L'alternance de l'inspiration et de l'expiration en respiration calme au repos résulte de la contraction et du relâchement des muscles inspiratoires, diaphragme et intercostaux externes, innervés respectivement par les nerfs phréniques et intercostaux. Le corps cellulaire des motoneurones contenus dans ces nerfs est situé dans la moelle épinière. Quand les neurones respiratoires bulbaires sont activés, ils stimulent ces motoneurones qui à leur tour stimulent les muscles inspiratoires, d'où l'inspiration ; quand ils sont inactifs, les muscles se relâchent, d'où l'expiration.

Le *centre respiratoire bulbaire* est fait de deux groupes de neurones nommés *groupe respiratoire dorsal* et *groupe respiratoire ventral* (● figure 12-26).

Le *groupe respiratoire dorsal* (GRD) est surtout constitué de *neurones inspiratoires* dont les fibres descendantes se terminent sur les motoneurones innervant les muscles inspiratoires. Quand ces neurones envoient une volée de potentiels d'action, il y a inspiration ; quand la volée cesse, l'expiration a lieu. L'expiration est interrompue quand le seuil d'activation des neurones inspiratoires est atteint et qu'ils émettent une nouvelle volée. Il





● **FIGURE 12-26**

### Centres respiratoires du tronc cérébral

y a d'importantes connexions entre ce groupe et le groupe respiratoire ventral.

Le groupe respiratoire ventral (GRV) contient des neurones inspiratoires et expiratoires, les uns et les autres inactifs en respiration calme normale. Cette région est appelée en renfort par le GRD en cas de besoin accru de ventilation et est très importante pour l'expiration active. Pendant la respiration calme, il n'y a pas de décharge dans la voie neuronale descendante des neurones expiratoires. Ce n'est qu'en cas d'expiration active que ces neurones expiratoires stimulent les motoneurones destinés aux muscles expiratoires (muscles abdominaux et intercostaux internes). En plus, quand les neurones inspiratoires du GRV sont stimulés par le GRD, ils renforcent l'activité inspiratoire quand il y a un fort besoin de ventilation.

## ORIGINE DU RYTHME RESPIRATOIRE

Encore récemment, on pensait que le GRD génèrait le rythme respiratoire de base. Actuellement on pense que ce rythme est généré dans le complexe pré-Bötzinger situé près de l'extrémité supérieure du centre respiratoire bulbaire (● figure 12-26). Un réseau de neurones de cette région a une activité pacemaker donnant naissance à des potentiels d'action comme le fait le nœud sinusal du cœur. On pense que la fréquence de décharge des neurones inspiratoires du GRD est entraînée par les afférences synaptiques qu'ils reçoivent de ce complexe.

### INFLUENCE DES CENTRES PNEUMOTAXIQUE ET APNEUSTIQUE

Les centres de la protubérance assurent le réglage précis des centres bulbaires de sorte que l'inspiration et l'expiration se passent harmonieusement. Le centre pneumotaxique envoie au GRD des influx qui contribuent à inactiver les neurones inspiratoires ce qui limite la durée de l'inspiration. À l'opposé, le centre apneustique s'oppose à l'extinction des neurones inspiratoires renforçant ainsi la commande inspiratoire. Dans ce système de contre-pouvoirs, le centre pneumotaxique est dominant sur le centre apneustique ce qui favorise l'arrêt de l'inspiration et permet à l'expiration de se produire. En l'absence du freinage exercé par le centre pneumotaxique, la ventilation consiste en mouvements inspiratoires brusques et prolongés entrecoupés d'expirations très brèves. Le centre responsable de cette modalité ventilatoire, qui a lieu dans certaines lésions graves de l'encéphale, est le centre apneustique.

### RÉFLEXE D'HERING-BREUER

En cas de grand volume courant, par exemple durant l'exercice, le réflexe d'Hering-Breuer est déclenché et limite le gonflement excessif des poumons. Des récepteurs à l'étirement situés dans la couche de muscle lisse de la paroi des bronches sont activés en cas de gonflement des poumons supérieur au volume courant. Les potentiels d'action correspondants sont transportés par des fibres afférentes vers les centres respiratoires du bulbe rachidien où ils inhibent les neurones inspiratoires. Il s'agit d'une rétroaction négative telle que le gonflement des poumons s'oppose à toute distension excessive de ceux-ci (l'importance du réflexe d'Hering-Breuer dans l'espèce humaine n'est pas certaine, NdT).

- La ventilation est ajustée aux besoins en réponse à trois facteurs chimiques :  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$  et pH

Quelles que soient les quantités d'O<sub>2</sub> extrait du sang et de CO<sub>2</sub> gagné par lui dans les tissus, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> du sang sortant des poumons restent remarquablement constantes, ce qui donne une indication sur la précision du réglage des gaz du sang artériel. Le maintien à leur valeur normale des gaz du sang artériel est presque exclusivement dû à la précision de l'asservissement de la ventilation (rythme et amplitude de la respiration) au besoin d'apport d'O<sub>2</sub> et de rejet de CO<sub>2</sub>. Si la prise d'O<sub>2</sub> et l'élimination de CO<sub>2</sub> doivent augmenter du fait d'un métabolisme tissulaire plus actif, la ventilation augmente de sorte que plus d'O<sub>2</sub> atmosphérique arrive dans les alvéoles et que plus de CO<sub>2</sub> est éliminé vers l'environnement.

Le centre respiratoire bulbaire reçoit des messages afférents qui véhiculent des informations sur les besoins de l'organisme en échanges gazeux. Il répond par l'envoi de signaux appropriés aux muscles respiratoires de sorte que la fréquence et la profondeur des mouvements respiratoires soient adaptées à ces besoins. Les deux signaux de commande les plus évidents de l'augmentation de ventilation sont la baisse de la  $P_{O_2}$  et l'augmentation de la  $P_{CO_2}$  artérielles. Il est aisé de penser intuitivement qu'en cas de baisse de la  $P_{O_2}$  ou d'augmentation de la  $P_{CO_2}$  artérielles, la ventilation sera stimulée de façon à apporter plus d' $O_2$  et à rejeter plus de  $CO_2$ . De fait ces deux facteurs jouent sur l'importance de la ventilation, mais ni au même degré, ni par les mêmes voies. Un troisième facteur chimique,  $H^+$ , a un rôle notable sur l'im-



▲ **TABEAU 12-5**

Influence des facteurs chimiques sur la respiration

| FACTEUR                                                                      | EFFET SUR LES CHÉMORÉCEPTEURS PÉRIPHÉRIQUES                                                                        | EFFET SUR LES CHÉMORÉCEPTEURS CENTRAUX                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\downarrow P_{O_2}$ artérielle                                              | Stimulation seulement si la $P_{O_2}$ artérielle tombe à un niveau menaçant ( $< 60$ mm Hg) ; dispositif d'urgence | Dépression directe sur les chémorécepteurs centraux et les centres respiratoires si $P_{O_2}$ artérielle $< 60$ mm Hg                                                                        |
| $P_{CO_2}$ artérielle $\uparrow$<br>( $H^+$ $\uparrow$ dans le LEC cérébral) | Stimulation faible                                                                                                 | Stimulation forte ; rôle prépondérant dans le réglage de la ventilation<br><br>(au-dessus de 70-80 mmHg, effet dépresseur direct sur le centre respiratoire et les chémorécepteurs centraux) |
| $\uparrow H^+$ dans le sang artériel                                         | Stimulation ; rôle important dans l'équilibre acido basique                                                        | Sans effet ; $H^+$ ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique                                                                                                                           |

portance de la ventilation. Nous allons exposer le rôle de chacun de ces facteurs chimiques importants (▲ tableau 12-5).

### ■ La baisse de la $P_{O_2}$ artérielle est un mécanisme d'urgence d'augmentation de la ventilation

La  $P_{O_2}$  artérielle est surveillée par des chémorécepteurs périphériques appelés **corpuscules carotidiens** et **aortiques** et situés, respectivement, à la bifurcation des artères carotides primitives droite et gauche et sur la crosse de l'aorte (● figure 12-27). Ces chémorécepteurs qui répondent à des modifications spécifiques du sang artériel qui les irrigue sont distincts des barorécepteurs des sinus carotidiens et aortiques situés dans les mêmes zones. Ces derniers, qui sont importants pour la régulation de la pression artérielle, surveillent les changements de celle-ci (cf. p. 305) plutôt que des modifications chimiques.

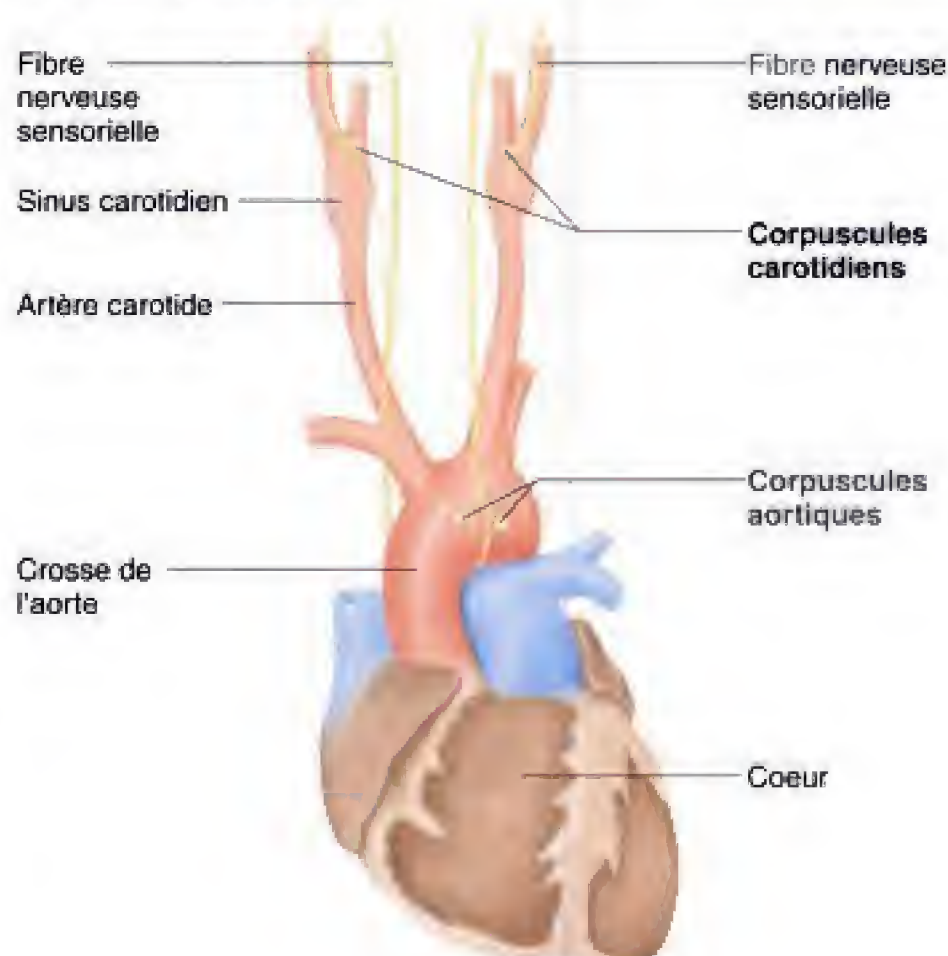
#### EFFET D'UNE FORTE BAISSSE DE LA $P_{O_2}$ SUR LES CHÉMORÉCEPTEURS PÉRIPHÉRIQUES

Les chémorécepteurs périphériques ne sont pas sensibles aux changements modérés de la  $P_{O_2}$  artérielle. Il faut que la  $P_{O_2}$  tombe en-dessous de 60 mm Hg, une baisse de 40 %, avant que les chémorécepteurs envoient des influx afférents aux neurones inspiratoires du bulbe, entraînant ainsi l'augmentation réflexe de la ventilation. Du fait que la  $P_{O_2}$  tombe en dessous de 60 mm Hg seulement en cas de maladie pulmonaire grave ou de réduction de la  $P_{O_2}$  atmosphérique, elle ne joue pas normalement de rôle important dans la régulation permanente de la ventilation. Ceci est a priori surprenant compte tenu du fait que l'apport à l'organisme de suffisamment d' $O_2$  est une fonction primordiale de la ventilation. Mais, il n'y a pas besoin d'augmenter celle-ci avant que la  $P_{O_2}$  artérielle ne tombe en-dessous de 60 mm Hg en raison de la marge de sécurité correspondant à la saturation de l'hémoglobine dans la zone du plateau de la courbe de dissociation d' $HbO_2$ . La saturation de l'hémoglobine est encore de 90 % à la  $P_{O_2}$  de 60 mm Hg ; mais elle tombe rapidement si la  $P_{O_2}$  tombe plus bas que cette valeur. Par conséquent, la stimulation

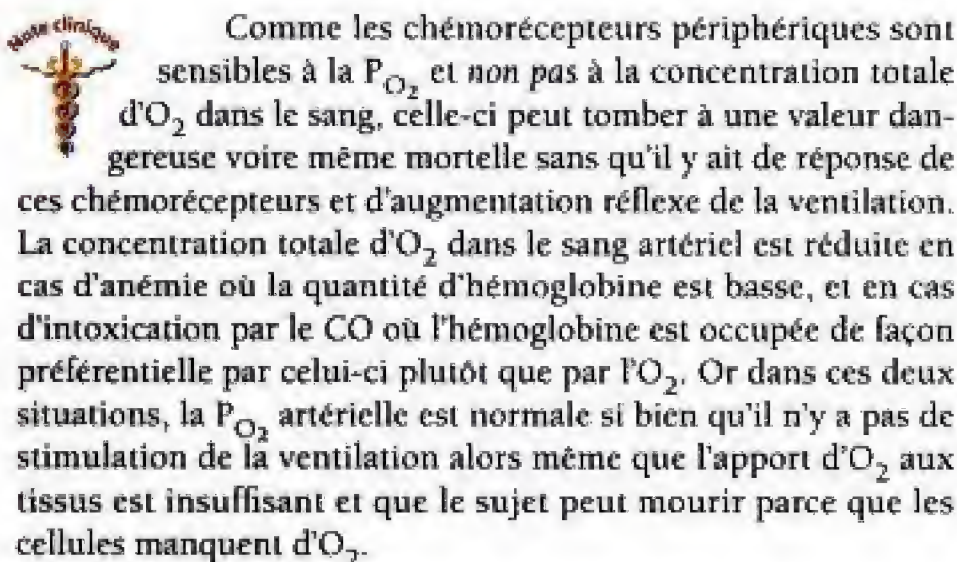
de la ventilation par les chémorécepteurs périphériques est un important mécanisme d'urgence quand la  $P_{O_2}$  artérielle est dangereusement abaissée. De fait, il s'agit d'un dispositif de survie parce que l'activité des centres respiratoires, comme d'ailleurs celle du reste de l'encéphale, est déprimée quand la  $P_{O_2}$  artérielle est basse.

● **FIGURE 12-27**

**Localisation des chémorécepteurs périphériques.** Les corpuscules carotidiens sont situés à la bifurcation de la carotide et les chémorécepteurs aortiques dans la crosse de l'aorte







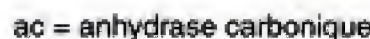
À l'exception des chémorécepteurs périphériques, l'activité de tous les tissus nerveux baisse quand ils manquent d'O<sub>2</sub>. Si l'action stimulante des chémorécepteurs périphériques ne persistait pas en cas de baisse dangereuse de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle, il s'établirait un cercle vicieux aboutissant à l'arrêt de la ventilation : l'effet direct de dépression des centres respiratoires par la faible P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle réduirait encore plus la ventilation ce qui entraînerait une chute supplémentaire de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> ce qui déprimerait encore plus les centres respiratoires et aboutirait finalement à l'arrêt de la ventilation.

À la différence de la  $P_{O_2}$  qui ne joue pas de rôle pour contrôler à chaque instant la ventilation, la  $P_{CO_2}$  artérielle est le signal le plus important dont dépend l'importance de la ventilation au repos. Ceci convient bien parce que les modifications de la ventilation alvéolaire ont un effet immédiat et accentué sur la  $P_{CO_2}$  artérielle alors qu'elles ont peu d'effet sur la saturation de l'hémoglobine et la disponibilité en  $O_2$  tant que la chute de la  $P_{O_2}$  artérielle n'atteint pas 40 % au moins. Il suffit de faibles déviations de la  $P_{CO_2}$  artérielle à partir de sa valeur normale pour qu'il y ait d'importantes modifications réflexes de la ventilation. L'augmentation de la  $P_{CO_2}$  artérielle stimule de façon réflexe le centre respiratoire, d'où l'augmentation de la ventilation qui a pour conséquence l'élimination vers l'atmosphère du  $CO_2$  en excès. Inversement, la baisse de la  $P_{CO_2}$  artérielle cause la baisse réflexe de la commande inspiratoire. La diminution de la ventilation qui en résulte permet l'accumulation de  $CO_2$  produit par le métabolisme de sorte que la  $P_{CO_2}$  artérielle redevient normale.

De façon surprenante en raison du rôle crucial de la  $P_{\text{CO}_2}$  dans le contrôle de la ventilation, il n'y a pas de récepteurs importants surveillant la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle elle-même. Les corpuscules carotidiens sont peu sensibles au changement de la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle de sorte qu'ils n'ont pas de rôle important dans la stimulation réflexe de la ventilation en réponse à l'augmentation de la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle. Ce sont les **chémorécepteurs centraux**, situés dans le bulbe près

Au niveau des capillaires cérébraux, la barrière dite hémato-encéphalique s'oppose au libre passage de matière (cf. p. 113). Comme la perméabilité au  $\text{CO}_2$  de la barrière est grande, toute augmentation de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  artérielle cause l'égale augmentation de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  du LEC cérébral du fait de la diffusion du  $\text{CO}_2$  du sang vers le LEC en raison de la différence de pression partielle. La montée de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  dans le LEC cérébral cause celle de l'ion  $\text{H}^+$  selon la loi d'action de masse :  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . L'augmentation de la concentration de  $\text{H}^+$  dans le LEC cérébral stimule directement les chémorécepteurs centraux qui, à leur tour, stimulent les centres respiratoires par l'intermédiaire de contacts synaptiques (● figure 12-28) ce qui aboutit, finalement, à l'augmentation de la ventilation. Au fur et à mesure que l'excès de  $\text{CO}_2$  est éliminé vers l'environnement, la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  artérielle ainsi que la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  et la concentration en  $\text{H}^+$  du LEC cérébral reviennent vers leur valeur normale. De façon opposée la baisse de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  artérielle entraîne celle de la  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  et de la concentration de  $\text{H}^+$  dans le LEC cérébral et par voie de conséquence la

#### Effet de l'augmentation de la $P_{CO_2}$ artérielle sur la ventilation.





diminution de la ventilation due à la moindre stimulation des chémorécepteurs centraux. Il s'ensuit l'accumulation de  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme cellulaire et le retour à leur valeur normale de la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle ainsi que de la  $P_{\text{CO}_2}$  et de la concentration de l'ion  $\text{H}^+$  dans le LEC cérébral.

À la différence du  $\text{CO}_2$ , la barrière hémato-encéphalique est peu perméable à  $\text{H}^+$  de sorte que les ions  $\text{H}^+$  du plasma ne peuvent gagner les chémorécepteurs centraux. Par conséquent, ceux-ci répondent seulement aux ions  $\text{H}^+$  générés dans le LEC cérébral à partir du  $\text{CO}_2$  qui y est entré. Ainsi, le mécanisme primordial du réglage de la ventilation au repos a pour objectif spécifique de contrôler la concentration d' $\text{H}^+$  du LEC cérébral, qui, en fin de compte, correspond directement à la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle. Hormis dans des situations extrêmes telles que la pauvreté en  $\text{O}_2$  de l'air inspiré, la  $P_{\text{O}_2}$  artérielle est par la même occasion maintenue normale grâce à la commande de la respiration par la concentration en  $\text{H}^+$  du LEC cérébral.

La forte influence exercée par les chémorécepteurs centraux sur les centres respiratoires est responsable de l'impossibilité de se retenir de respirer pendant plus de 1 ou 2 minutes, environ. Pendant que l'on retient sa ventilation, le métabolisme continue à produire du  $\text{CO}_2$  qui s'accumule dans le sang ce qui cause secondairement l'augmentation d' $\text{H}^+$  dans le LEC cérébral. En fin de compte le stimulus  $P_{\text{CO}_2}$ - $\text{H}^+$  devient si fort que les signaux de commande des chémorécepteurs centraux l'emportent sur la commande inhibitrice volontaire et que la ventilation reprend en dépit des efforts pour s'y opposer. On ne peut donc pas retenir sa respiration assez longtemps pour que soient atteintes des valeurs dangereusement hautes de  $\text{CO}_2$  et basses d' $\text{O}_2$  dans le sang artériel.

#### **EFFET DIRECT D'UNE FORTE AUGMENTATION DE $P_{\text{CO}_2}$ SUR LES CENTRES RESPIRATOIRES**

À l'opposé de la stimulation réflexe normale de l'activité respiratoire par le mécanisme  $P_{\text{CO}_2}$ - $\text{H}^+$ , un très fort niveau de  $P_{\text{CO}_2}$  déprime directement le cerveau y compris le centre respiratoire comme le fait un très bas niveau d' $\text{O}_2$ . Jusqu'à 70 à 80 mmHg de  $P_{\text{CO}_2}$  l'augmentation de celle-ci stimule la ventilation dans le but de chasser plus de  $\text{CO}_2$ . Au-delà de 70 à 80 mmHg la  $P_{\text{CO}_2}$  ne stimule plus la ventilation mais au contraire déprime les neurones respiratoires. C'est pour cela qu'il faut éliminer le  $\text{CO}_2$  des environnements confinés comme les appareils d'anesthésie en circuit fermé, les sous-marins et les capsules spatiales. Sans cela le  $\text{CO}_2$  pourrait atteindre un niveau dangereux non seulement parce qu'il déprime la ventilation mais aussi parce qu'il est cause d'acidose respiratoire sévère.

#### **■ L'ajustement de la ventilation en réponse aux variations d' $\text{H}^+$ artériel est important pour l'équilibre acido-basique**

Les variations de  $\text{H}^+$  dans le sang artériel n'ont pas d'effet sur les chémorécepteurs centraux puisque  $\text{H}^+$  ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Mais les chémorécepteurs périphériques, aortiques et carotidiens, sont très sensibles aux variations de la concentration artérielle d' $\text{H}^+$ , alors qu'ils sont peu sensibles à celles de la  $P_{\text{CO}_2}$  et ne le sont pas à la  $P_{\text{O}_2}$  tant que celle-ci n'a pas baissé de 40 % au moins par rapport à sa valeur normale. Dans beaucoup de situations, alors même que la  $P_{\text{CO}_2}$  peut être normale, la concentration artérielle d' $\text{H}^+$  est modifiée par gain ou

perte d'acides organiques autres que l'acide carbonique. Par exemple au cours de l'acidocétose du diabète sucré, il y a production excessive d' $\text{H}^+$  parce qu'il y a formation excessive d'acides cétoniques qui passent dans le sang. L'augmentation d' $\text{H}^+$  artériel stimule la ventilation par l'intermédiaire des chémorécepteurs périphériques. À l'inverse, ceux-ci sont à l'origine de la diminution de l'activité respiratoire en réponse à la diminution de la concentration artérielle d' $\text{H}^+$  due à des causes autres que respiratoires. Les modifications de la ventilation dues à ce mécanisme sont très importantes pour l'équilibre acido-basique de l'organisme. En effet de l'importance de la ventilation dépend la quantité de  $\text{CO}_2$ , générateur d' $\text{H}^+$ , éliminé vers l'environnement. Les variations de la concentration en  $\text{H}^+$  du sang secondaires aux modifications du  $\text{CO}_2$  peuvent compenser les perturbations initiales de la concentration en  $\text{H}^+$  dues à des événements non respiratoires (cf. chapitre 14 pour plus de détails).

#### **■ Pendant l'apnée, il y a « oubli de respirer », en cas de dyspnée on ressent le « manque de souffle »**

L'apnée est l'arrêt transitoire de la ventilation auquel fait suite la reprise spontanée de celle-ci. Si la ventilation ne repart pas, il s'agit d'arrêt respiratoire. Du fait de la diminution normale de la ventilation et de la moindre sensibilité des chémorécepteurs centraux à la  $P_{\text{CO}_2}$  artérielle (ou plutôt aux ions  $\text{H}^+$  du LEC encéphalique) pendant le sommeil, surtout le sommeil paradoxal (cf. p. 134), l'apnée a alors plus de chance de se produire. L'arrêt de la ventilation allant de quelques secondes à une ou deux minutes peut se produire jusqu'à 500 fois par nuit dans le syndrome d'apnée du sommeil. Les formes mineures de ce syndrome sont anodines sauf en cas de maladie pulmonaire ou cardio-vasculaire associée dont les effets peuvent se combiner à ceux des apnées répétées. (Les formes graves entraînent la désorganisation du sommeil dont les conséquences délétères sont maintenant bien connues. La plus importante est la somnolence diurne, NdT).

#### **SYNDROME DE MORT SUBITE DU NOUVEAU-NÉ**



Dans les formes graves d'apnée du sommeil le sujet peut mourir s'il ne récupère pas d'un épisode d'apnée. C'est ce qui se passe dans le syndrome de mort subite du nouveau-né, aussi appelé syndrome d'Ondine, dans lequel un nouveau-né par ailleurs bien portant, âgé de 2 à 5 mois est retrouvé mort dans son berceau sans raison apparente. Le mécanisme sous-jacent à ce syndrome est activement recherché. C'est en faveur de l'immaturité du système de contrôle de la ventilation soit dans le tronc cérébral soit dans les chémorécepteurs qu'il y a le plus d'arguments. Par exemple on trouve dans près de 50 % des cas autopsiés des corpuscules carotidiens, les chémorécepteurs périphériques les plus importants, peu développés. Par contre certains pensent que l'événement initial est une défaillance cardiovasculaire plutôt que l'arrêt de la ventilation. D'autres chercheurs pensent que certains cas seraient dus à l'aspiration de liquide gastrique contenant le bacille *Helicobacter pylori*. Dans un travail publié, ce germe a été trouvé chez 88 % des nouveau-nés morts du syndrome. On pense que *H. pylori* peut causer la production d'ammoniaque qui peut être létal s'il passe des poumons dans le sang.

Quelle qu'en soit la cause on connaît certains facteurs de risque. L'un est la position du bébé : l'incidence du syndrome est



40 % plus grande quand le bébé dort sur le ventre que quand il dort sur le dos ou le côté ; un autre est l'exposition à la nicotine pendant la vie fœtale ou après la naissance. Le risque de mort subite est trois fois plus grand chez les bébés dont la mère a fumé pendant la grossesse ou fume à la maison que chez ceux dont la mère est non fumeuse.

### DYSPNÉE



La dyspnée est la sensation subjective de manque d'air, d'être « à bout de souffle ». Il s'agit d'un état angoissant associé au désir insatisfait de ventiler plus. La dyspnée va souvent de pair avec la respiration laborieuse en cas de broncho-pneumopathie obstructive chronique ou d'œdème pulmonaire dû à l'insuffisance cardiaque. Par contre au cours de l'exercice physique la ventilation augmente beaucoup sans qu'il y ait sensation de dyspnée, c'est-à-dire sans qu'il y ait de sensation d'anxiété concernant l'insuffisance de la ventilation. De façon surprenante, la dyspnée n'est pas directement liée à l'augmentation de la  $P_{CO_2}$  ou à la baisse de la  $P_{O_2}$  artérielles. La sensation de soif d'air peut exister alors même que la ventilation alvéolaire et les gaz du sang sont normaux. Certains sujets se plaignent de dyspnée quand ils ont l'impression de manquer d'air comme dans un ascenseur plein.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

L'appareil respiratoire contribue à l'homéostasie en prélevant de l' $O_2$  dans l'environnement et en y rejetant du  $CO_2$ . Toutes les cellules de l'organisme ont, *in fine*, besoin d'assez d' $O_2$  pour oxyder les substrats donnant ainsi naissance à de l'ATP. Les neurones du cerveau, qui ont besoin d'un apport ininterrompu d' $O_2$ , meurent s'ils sont privés d' $O_2$  pendant plus de 4 minutes. Même les cellules qui peuvent recourir au métabolisme anaérobie (sans  $O_2$ ), comme les cellules de muscles effectuant un exercice à très forte puissance, ne peuvent le faire que transitoirement au prix d'une dette d' $O_2$  qui devra finalement être remboursée par la consommation accrue d' $O_2$  pendant la récupération.

Conséquence des phénomènes métaboliques générateurs d'énergie, de grandes quantités de  $CO_2$  sont produites et doivent être éliminées de l'organisme. Comme  $CO_2$  et  $H_2O$  donnent naissance à de l'acide carbonique, le réglage de l'élimination du  $CO_2$  par l'appareil respiratoire est important pour l'équilibre acido-basique de l'organisme. Les cellules ne peuvent, en effet, survivre que dans une étroite étendue de variation du pH.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 365-369)

- On appelle respiration cellulaire les réactions chimiques du métabolisme cellulaire qui utilisent l' $O_2$  et produisent du  $CO_2$  au cours de l'oxydation des molécules de nutriments qui est génératrice d'énergie.
- Par respiration externe on désigne l'ensemble des étapes du transport d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre l'environnement et les tissus. Ce transport met en jeu l'action coordonnée des appareils respiratoire et circulatoire (cf. figure 12-1).
- L'appareil respiratoire réalise l'échange d'air entre l'environnement et les poumons grâce à la ventilation.
- Les voies aériennes conduisent l'air de l'environnement aux alvéoles qui sont le lieu des échanges gazeux (cf. figure 12-2).
- L'échange d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre l'air contenu dans les poumons et le sang des capillaires pulmonaires a lieu à travers la cloison très mince qui sépare la cavité des alvéoles des capillaires pulmonaires. La paroi des alvéoles est faite de cellules alvéolaires de type I. Les cellules alvéolaires de type II sécrètent le surfactant pulmonaire (cf. figure 12-3).
- Les poumons sont enclos dans la cage thoracique dont le volume change sous l'effet de la contraction des muscles respiratoires.
- Chaque poumon est entouré par la plèvre faite de deux feuillets formant une cavité close virtuelle (cf. figure 12-4).

### Mécanique respiratoire (pp. 369-383)

- Par ventilation on entend l'alternance d'entrée d'air dans les poumons et de sortie d'air hors d'eux grâce à quoi le gaz alvéolaire, qui a participé aux échanges d' $O_2$  et de  $CO_2$  avec le sang des capillaires pulmonaires, est renouvelé par l'arrivée d'air frais.

- L'écoulement alternatif de l'air est dû à l'inversion de la différence entre la pression atmosphérique et la pression intra-alvéolaire liée à l'alternance de distension et de diminution de volume du poumon. Quand la pression intra-alvéolaire baisse par suite de la distension du poumon à l'inspiration, de l'air entre dans les poumons venant de l'environnement où règne la pression atmosphérique alors plus forte. Quand la pression intra-alvéolaire augmente à l'expiration à cause de la rétraction élastique du poumon, du gaz quitte les poumons vers l'environnement où la pression est alors plus basse (cf. figures 12-5, 12-6, 12-9, 12-12 et 12-13).
- C'est l'alternance de contraction et de relâchement des muscles inspiratoires, dont le principal est le diaphragme, qui est responsable indirectement du gonflement et du dégonflement des poumons en causant les changements de volume de la cage thoracique dont les poumons sont mécaniquement solidaires (cf. figures 12-10 et 12-11).
- Les poumons suivent les mouvements de la cage thoracique en raison de la cohésion du liquide pleural et de la pression transmurale à la surface du poumon. Cette différence de pression est due au fait que la pression intra-pleurale est inférieure à la pression atmosphérique et plus basse que la pression intra-alvéolaire (cf. figures 12-7 et 12-13).
- L'inspiration, qui est due à la contraction des muscles inspiratoires et consomme donc de l'énergie, est un phénomène actif, alors que l'expiration est passive au cours de la respiration calme car elle est due aux forces de rétraction élastique du poumon, les muscles inspiratoires étant relâchés.
- En cas d'expiration plus importante, la contraction des muscles expiratoires (ceux de la paroi abdominale) cause une plus grande



diminution du volume de la cage thoracique et des poumons, ce qui augmente la différence entre la pression intra-alvéolaire et la pression atmosphérique.

- Plus cette différence est grande, quel qu'en soit le sens, plus le courant de gaz est important jusqu'à l'égalisation des pressions quand le courant de gaz cesse au passage de l'inspiration à l'expiration et vice-versa.
  - Le courant de gaz est non seulement proportionnel à la différence de pression, il est aussi inversement proportionnel à la résistance des voies aériennes. Comme celle-ci, qui dépend du calibre des voies aériennes, est normalement très faible, la différence de pression entre les alvéoles et l'atmosphère est le déterminant essentiel du débit gazeux.
  - Quand la résistance des voies aériennes est anormalement grande, comme dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives, il faut que la différence de pression soit accrue grâce à la plus grande activité des muscles respiratoires pour assurer l'écoulement du gaz.
  - Les poumons peuvent être plus ou moins gonflés pendant l'inspiration et revenir à leur volume préinspiratoire sous l'effet de leur élasticité.
1. La *compliance pulmonaire* dépend de la distensibilité des poumons, c'est-à-dire de l'importance de l'augmentation de volume sous l'effet de d'une variation donnée de la pression transmurale qui est la force qui distend les poumons.
  2. Le *retrait élastique* des poumons est leur faculté de reprendre leur position initiale pendant l'expiration.
- Ce comportement élastique dépend du réseau de fibres élastiques du tissu conjonctif du poumon et de la tension de surface alvéolaire. Celle-ci est due aux forces d'attraction entre les molécules d'eau du film liquidien tapissant les alvéoles ; elle s'oppose à l'augmentation de volume des alvéoles pendant l'inspiration (diminution de compliance) et les fait se rétracter pendant l'expiration (amplification du retrait élastique) (cf. *tableau 12-1*).
  - Si le film liquide tapissant les alvéoles était fait seulement d'eau, les poumons seraient plus rigides et auraient tendance à s'affaisser. Le surfactant pulmonaire est dispersé au sein des molécules d'eau et abaisse la tension superficielle ce qui augmente la compliance (distensibilité) des poumons et s'oppose à l'affaissement des alvéoles.
  - Les poumons peuvent se remplir de 5 à 6 l d'air en cas d'inspiration maximale et contiennent seulement 1 l quand ils sont vidés au maximum à la fin d'une expiration forcée. Normalement les poumons fonctionnent à « mi-volume ». Le volume des poumons en fonctionnement normal varie entre 2 et 2,5 litres, 0,5 litre (le volume courant) entrant et sortant des poumons à chaque cycle ventilatoire (cf. *figure 12-14*).
  - La quantité d'air entrant dans les poumons ou en sortant en une minute est égale au produit du volume courant par la fréquence ventilatoire.
  - Toutefois, ce n'est pas la totalité de l'air entrant qui est disponible pour les échanges d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> avec le sang car une partie reste dans les voies aériennes de conduction qui constituent le *volume mort anatomique*. La ventilation alvéolaire est le volume d'air échangé entre les alvéoles et l'environnement par minute ; c'est la fraction de la ventilation totale qui est disponible pour les échanges gazeux avec le sang. Elle est égale au produit du volume courant diminué du volume mort par la fréquence ventilatoire (cf. *figure 12-8* et *tableau 12-2*).

#### Échanges gazeux (pp. 383-387)

- L'oxygène et le CO<sub>2</sub> passent à travers les membranes par simple diffusion en suivant des différences de pression partielle.

- La pression partielle d'un gaz est la fraction de la pression totale d'un mélange gazeux due au gaz considéré (de la pression atmosphérique pour ce qui nous concerne en physiologie respiratoire) et est directement proportionnelle à son pourcentage dans le mélange. La pression partielle d'un gaz en solution dans un liquide dépend de la quantité de gaz dissous dans le liquide par exemple le sang (cf. *figure 12-19*).
- Il y a diffusion nette d'O<sub>2</sub> entre les alvéoles et le sang puis entre celui-ci et les tissus ; ceci est la conséquence de la différence de pression partielle d'O<sub>2</sub> créée par la consommation continue d'O<sub>2</sub> par les tissus et par l'apport continu d'O<sub>2</sub> aux alvéoles dû à la ventilation pulmonaire (cf. *figure 12-20*).
- Il y a diffusion nette de CO<sub>2</sub> en sens inverse, entre les tissus et le sang puis entre celui-ci et les alvéoles ; ceci est la conséquence de la différence de pression partielle créée par la production continue de CO<sub>2</sub> par les tissus et par l'élimination permanente de CO<sub>2</sub> par les alvéoles due à la ventilation pulmonaire (cf. *figure 12-20*).
- Les facteurs autres que la différence de pression partielle qui influencent les échanges gazeux sont, en accord avec la loi de Fick, la surface et l'épaisseur de la paroi alvéolo-capillaire à travers laquelle ils se font.

#### Transport des gaz (pp. 387-394)

- L'oxygène et le CO<sub>2</sub> ne sont pas très solubles dans l'eau ; ils sont donc principalement transportés autrement que simplement dissous (cf. *tableau 12-3*).
  - Seulement 1,5 % de l'O<sub>2</sub> est dissous dans le sang alors que 98,5 % sont combinés à l'hémoglobine (Hb) (cf. *figure 12-23*).
  - Le principal responsable de la combinaison de l'Hb et de l'O<sub>2</sub> (c'est-à-dire du pourcentage de saturation d'Hb par O<sub>2</sub>) est la P<sub>O<sub>2</sub></sub> du sang (celle-ci dépend uniquement de l'O<sub>2</sub> dissous). La relation entre la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la saturation de l'Hb est décrite par la courbe en forme de S appelée courbe de dissociation de Hb-O<sub>2</sub> (cf. *figure 12-22*).
1. La relation entre la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la saturation de l'Hb est telle que, à la P<sub>O<sub>2</sub></sub> existant dans les capillaires pulmonaires (sur le plateau de la courbe), l'hémoglobine est encore presque complètement saturée, même si la P<sub>O<sub>2</sub></sub> baisse d'environ 40 % ; ceci constitue une marge de sécurité pour l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus en cas de baisse de la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle.
  2. Par contre, dans la zone des P<sub>O<sub>2</sub></sub> existant dans les capillaires systémiques, il suffit des faibles diminutions de P<sub>O<sub>2</sub></sub>, qui vont de pair avec l'accroissement de l'activité métabolique des tissus, pour qu'augmente fortement la quantité d'O<sub>2</sub> libéré par l'Hb ; ainsi l'apport d'O<sub>2</sub> va de pair avec les besoins accrus des tissus.
- Le CO<sub>2</sub> capté par le sang dans les capillaires systémiques est transporté sous trois formes : 1) 10 % en solution ; 2) 30 % combiné à l'Hb, et 3) 60 % comme bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (cf. *tableau 12-3*).
  - L'anhydrase carbonique, enzyme des globules rouges, catalyse la conversion de CO<sub>2</sub> en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> selon la réaction :  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ . Le carbone et l'oxygène initialement présents dans le CO<sub>2</sub> font maintenant partie de l'ion bicarbonate. Les ions H<sup>+</sup> produits se combinent à l'Hb. Ces réactions se font en sens inverse dans les poumons du fait de l'élimination de CO<sub>2</sub> vers les alvéoles (cf. *figure 12-25*).

#### Contrôle de la respiration (pp. 394-400)

- Le contrôle de la ventilation par le système nerveux porte sur : 1) le cycle inspiration-expiration et 2) le niveau de la ventilation qui dépend du contrôle de la fréquence respiratoire et de la grandeur du volume courant.



- Le rythme respiratoire dépend de l'activité « pacemaker » du réseau complexe de neurones constituant le complexe pré-Bötzinger qui entraîne les neurones inspiratoires du groupe respiratoire dorsal (GRD) qui fait partie du centre respiratoire situé dans le bulbe rachidien. Quand ces neurones sont actifs, ils activent les nerfs moteurs des muscles inspiratoires ce qui cause l'inspiration (cf. figure 12-26).
- Quand cessent les décharges des neurones inspiratoires, il y a relâchement des muscles inspiratoires et l'expiration a lieu. En cas d'expiration active, la contraction des muscles expiratoires est entraînée par l'activité des neurones expiratoires du groupe respiratoire ventral (GRV) du centre respiratoire bulbaire.
- Ce rythme de base est harmonisé par l'activité équilibrée des centres apneustique et pneumotaxique situés plus haut dans la protubérance. Le centre apneustique prolonge l'inspiration, tandis que le centre pneumotaxique, plus puissant, la limite.
- Trois facteurs chimiques jouent un rôle dans le contrôle du niveau de la ventilation : la  $P_{CO_2}$ , la  $P_{O_2}$  et la concentration en ions  $H^+$  du sang artériel (cf. tableau 12-5).
- Le facteur dominant pour l'ajustement de la ventilation à chaque instant est la  $P_{CO_2}$  artérielle. L'augmentation de la  $P_{CO_2}$  est le stimulus le plus important de la ventilation. Les variations de la  $P_{CO_2}$  entraînent le changement de la ventilation principalement en modifiant de façon correspondante la concentration en ions  $H^+$  du LEC cérébral auquel les chémorécepteurs centraux sont particulièrement sensibles (cf. figure 12-28).
- Les chémorécepteurs périphériques sont sensibles aux changements de la concentration artérielle en ions  $H^+$  dont l'augmentation entraîne celle de la ventilation. Les modifications résultantes du  $CO_2$  artériel, générateur d'ions  $H^+$ , sont importantes pour le maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme (cf. figure 12-27).
- Les chémorécepteurs périphériques stimulent également les centres respiratoires en cas d'hypoxie profonde ( $P_{O_2}$  artérielle  $< 60$  mm Hg). Il s'agit d'un mécanisme d'urgence grâce auquel la ventilation augmente quand la  $P_{O_2}$  artérielle baisse en dessous de sa zone de sécurité qui correspond au plateau de la courbe de dissociation d' $HbO_2$ .

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (réponses en page A-43).

1. Vrai ou faux. La ventilation est due à l'alternance de contraction et de relâchement des muscles contenus dans le tissu pulmonaire.
2. Vrai ou faux. Les alvéoles se vident complètement pendant l'expiration maximale.
3. Vrai ou faux. L'affinité de l'hémoglobine pour l' $O_2$  est plus grande que pour toute autre substance.
4. Vrai ou faux. La rythmicité de la ventilation est due à l'activité « pacemaker » des muscles respiratoires.
5. Vrai ou faux. Les neurones expiratoires activent les neurones moteurs des muscles expiratoires pendant la respiration calme au repos.
6. Les deux forces qui tendent à maintenir les alvéoles ouverts sont \_\_\_\_\_ et \_\_\_\_\_.
7. Les deux forces qui favorisent l'affaissement des alvéoles sont \_\_\_\_\_ et \_\_\_\_\_.
8. \_\_\_\_\_ est le changement de volume pulmonaire causé par un changement donné de la pression transmurale.
9. Le retour des poumons à leur position de repos initiale après qu'ils aient été distendus est dû au \_\_\_\_\_.
10. L'enzyme des érythrocytes qui catalyse la conversion de  $CO_2$  en  $H_2CO_3$  est \_\_\_\_\_.
11. Parmi les réactions ci-dessous, quelle est/quelles sont celle/celles qui ont lieu dans les capillaires pulmonaires ?
  - a.  $Hb + O_2 \rightarrow HbO_2$
  - b.  $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$
  - c.  $Hb + CO_2 \rightarrow HbCO_2$
  - d.  $HbH \rightarrow Hb + H^+$
12. Distinguer par a, b, c ou d, laquelle des propositions est applicable aux chémorécepteurs dont les propriétés sont énumérées de 1 à 6.
  - (a) chémorécepteurs périphériques
  - (b) chémorécepteurs centraux
  - (c) chémorécepteurs périphériques et centraux
  - (d) aucun des deux
- \_\_\_\_\_ 1. stimulation par une  $P_{O_2}$  artérielle de 80 mm Hg
- \_\_\_\_\_ 2. stimulation par une  $P_{O_2}$  artérielle de 55 mm Hg
- \_\_\_\_\_ 3. déprimés par l'effet direct d'une  $P_{O_2}$  artérielle de 55 mm Hg
- \_\_\_\_\_ 4. faible stimulation par l'augmentation de la  $P_{CO_2}$  artérielle
- \_\_\_\_\_ 5. forte stimulation par l'augmentation des ions  $H^+$  causée par celle de la  $P_{CO_2}$  artérielle dans le LEC du cerveau
- \_\_\_\_\_ 6. stimulation par l'augmentation d' $H^+$  artériel.
13. Indiquer par (plus grand que), > (inférieur à) < ou = (égal à) quelle relation existe entre les pressions partielles d' $O_2$  et de  $CO_2$  dans chacune des propositions suivantes :
  - a.  $P_{O_2}$  du sang entrant dans les capillaires pulmonaires (>, < ou =) la  $P_{O_2}$  dans les alvéoles.
  - b.  $P_{CO_2}$  dans le sang entrant dans les capillaires pulmonaires (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  dans les alvéoles.
  - c.  $P_{O_2}$  alvéolaire (>, < ou =) la  $P_{O_2}$  du sang quittant les capillaires pulmonaires.
  - d.  $P_{CO_2}$  alvéolaire (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  du sang quittant les capillaires pulmonaires.
  - e.  $P_{O_2}$  du sang quittant les capillaires pulmonaires (>, < ou =) la  $P_{O_2}$  du sang entrant dans les capillaires systémiques.
  - f.  $P_{CO_2}$  du sang quittant les capillaires pulmonaires (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  du sang entrant dans les capillaires systémiques.
  - g.  $P_{O_2}$  du sang entrant dans les capillaires systémiques (>, < ou =) la  $P_{O_2}$  dans les cellules des tissus.
  - h.  $P_{CO_2}$  du sang entrant dans les capillaires systémiques (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  dans les cellules des tissus.
  - i.  $P_{O_2}$  dans les cellules des tissus (>, < ou =, ou sensiblement =) la  $P_{O_2}$  du sang quittant les capillaires systémiques.
  - j.  $P_{CO_2}$  dans les cellules des tissus (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  dans le sang quittant les capillaires systémiques.
  - k.  $P_{O_2}$  dans le sang quittant les capillaires systémiques (>, < ou =) la  $P_{O_2}$  dans le sang entrant dans les capillaires pulmonaires.
  - l.  $P_{CO_2}$  du sang quittant les capillaires systémiques (>, < ou =) la  $P_{CO_2}$  du sang entrant dans les capillaires pulmonaires.

### Questions rédactionnelles

1. Faire la distinction entre respiration externe et respiration cellulaire. Énumérer les étapes de la respiration externe.



- Décrire les composants de l'appareil respiratoire. Préciser le siège des échanges gazeux.
- Comparer les pressions atmosphérique, intra-alvéolaire et intra-pleurale.
- Pourquoi les poumons restent-ils un peu gonflés même en fin d'expiration ?
- Expliquer pourquoi de l'air entre dans les poumons à l'inspiration et en sort pendant l'expiration.
- Pourquoi dit-on que l'inspiration normale au repos est active et l'expiration normale passive ?
- Pourquoi la résistance des voies aériennes devient-elle un facteur déterminant du débit gazeux dans les voies aériennes dans les broncho-pneumopathies chroniques obstructives ?
- Expliquer l'élasticité du poumon en vous servant des notions de compliance et de retrait élastique.
- Quels sont la source et le rôle du surfactant pulmonaire ?
- Définir les volumes et les capacités pulmonaires.
- Comparer ventilation pulmonaire et ventilation alvéolaire. Discuter le rôle des espaces (volumes) mort anatomique et alvéolaire.
- Quels sont les déterminants de la pression partielle d'un gaz dans l'air et dans le sang ?
- Énumérer les formes de transport d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans le sang.
- Quel est le principal déterminant du pourcentage de saturation en O<sub>2</sub> de l'hémoglobine ? Indiquer la signification du plateau et de la partie très abrupte de la courbe de dissociation d'HbO<sub>2</sub>.
- Comment l'hémoglobine facilite-t-elle le transfert d'O<sub>2</sub> des alvéoles vers le sang ?
- Définir les termes *hypoxie hypoxique*, *hypoxie anémique*, *hypoxie circulatoire*, *hypoxie histotoxique*, *hypercapnie*, *hypocapnie*, *hyper-ventilation*, *hypoventilation*, *hyperpnée*, *apnée*, et *dyspnée*.
- Quels sont le siège et le rôle des trois centres respiratoires ? Préciser la différence entre les groupes respiratoires dorsaux et ventraux.
- Quelle région de l'encéphale est responsable de la rythmicité de la ventilation ?

## SUJETS DE RÉFLEXION

(Explications p. A-43)

- Pourquoi est-il indispensable que l'intérieur des avions de ligne soit pressurisé ? (c'est-à-dire que la pression dans la cabine soit proche de la pression au niveau de la mer alors que la pression environnante est beaucoup plus basse). Expliquer l'importance de l'utilisation d'un masque à O<sub>2</sub> en cas de dépressurisation.
- Y aurait-il hypercapnie en cas d'hypoxie causée par chacune des situations suivantes ? Expliquer pourquoi ou pourquoi pas.
  - empoisonnement au cyanure
  - œdème pulmonaire
  - maladie pulmonaire restrictive
  - haute altitude
  - anémie sévère
  - insuffisance cardiaque congestive
  - bronchopneumopathie chronique obstructive
- À la température du corps la pression partielle de vapeur d'eau est 47 mmHg. À 1 600 m au-dessus du niveau de la mer où la pression atmosphérique est 630 mm Hg, quelle est la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de l'air inspiré une fois qu'il a été humidifié dans les voies aériennes ?

- En utilisant vos connaissances sur le contrôle de la respiration, expliquez pourquoi il est dangereux d'hyperventiler pour abaisser le P<sub>CO<sub>2</sub></sub> avant de plonger. Le but de l'hyperventilation est de permettre de rester plus longtemps sous l'eau avant que la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> monte au-dessus de sa valeur normale forçant le plongeur à faire surface pour respirer.
- Chez un sujet dont les cloisons alvéolaires sont anormalement épaisses à cause d'un processus pathologique et dont la P<sub>O<sub>2</sub></sub> et la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> alvéolaire sont respectivement 100 et 40 mm Hg, quel est le couple de valeurs de pressions partielles le plus vraisemblable dans le sang artériel ?
  - P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 105 mm Hg P<sub>CO<sub>2</sub></sub> = 35 mm Hg
  - P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 100 mm Hg P<sub>CO<sub>2</sub></sub> = 40 mm Hg
  - P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 90 mm Hg P<sub>CO<sub>2</sub></sub> = 45 mm Hg.

Si l'on administre au sujet de l'oxygène pur, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle va-t-elle monter, baisser, rester inchangée ? La P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle va-t-elle monter, baisser, rester inchangée ?

## APPLICATION CLINIQUE

(Explications p. A-44)

Un homme, ancien gros fumeur, est atteint d'emphysème grave. Quel est l'effet de cette affection sur la résistance de ses voies aériennes ? Comment ce changement de la résistance des voies aériennes modifie-t-il l'effort inspiratoire et l'effort expiratoire ? Décrire les modifications de l'activité des muscles respiratoires et de la pression intra-alvéolaire nécessaires pour que le volume courant soit normal. En quoi son spiogramme diffère-t-il d'un spiogramme normal ? Quel est l'effet de sa maladie sur les échanges gazeux pulmonaires ? Quelles anomalies des gaz du sang artériel sont sans doute présentes ?

Chez certains sujets atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, la sensibilité des centres respiratoires au CO<sub>2</sub> est perdue. En cas d'augmentation prolongée de H<sup>+</sup> dans le LEC cérébral due à

la rétention chronique de CO<sub>2</sub> suffisamment de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> peut traverser la barrière hématoencéphalique pour neutraliser les ions H<sup>+</sup>. Du fait de la combinaison de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en excès aux ions H<sup>+</sup>, la concentration des ions H<sup>+</sup> libres est ramenée à la normale malgré la persistance de la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> haute dans le LEC cérébral. Les chémorécepteurs centraux ne sont plus informés que la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> est haute parce que la concentration en ions H<sup>+</sup> du LEC cérébral est normale. Comme les chémorécepteurs centraux ne stimulent plus les centres respiratoires, la ventilation est insuffisante compte tenu de l'hypercapnie. Chez de tels malades, le principal stimulus de la ventilation est l'hypoxie, à la différence des sujets normaux chez qui ce rôle est tenu par la P<sub>CO<sub>2</sub></sub> artérielle. Quel risque y a-t-il à faire respirer sans précaution au sujet un mélange enrichi en oxygène ?



## Appareil urinaire



Les systèmes et appareils de l'organisme sont responsables de l'homéostasie

## Homéostasie

L'appareil urinaire contribue à l'homéostasie en participant à la régulation du volume, du contenu en électrolytes et du pH du milieu intérieur et en éliminant des déchets du métabolisme.

L'homéostasie est essentielle à la survie des cellules

## Cellules

La concentration de sel, d'acides et d'autres électrolytes doit être étroitement réglée car des modifications même minimales ont des conséquences graves sur le fonctionnement des cellules. De plus, les déchets, qui sont produits en permanence par les cellules dans l'accomplissement des réactions chimiques vitales, doivent être continuellement éliminés en raison de leur toxicité.

Les tissus sont constitués de cellules

La survie et le bon fonctionnement des cellules nécessitent la stabilité de la concentration de sel, d'acides et d'autres électrolytes dans les liquides extracellulaires, ainsi que l'élimination continue des déchets toxiques du métabolisme produits par les cellules au cours de leur activité. Les reins ont un rôle essentiel dans l'homéostasie en contribuant à la régulation de la concentration de nombreux constituants du plasma, notamment l'eau et les électrolytes, et en éliminant les déchets du métabolisme sauf le  $\text{CO}_2$  qui

est éliminé par les poumons. Lors du passage du plasma dans la circulation rénale, les reins retiennent des substances utiles pour l'organisme et éliminent dans l'urine des matériaux en excès ou indésirables. Un rôle particulièrement important du rein est de contribuer à régler l'osmolarité et le volume des liquides extracellulaires en modifiant l'élimination d'eau et de sel dans l'urine. Un autre rôle crucial du rein est de contribuer à la régulation du pH en ajustant l'élimination d'acides et de bases dans l'urine.



En plus de leur rôle primordial pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, les reins sont la principale voie d'élimination hors de l'organisme de déchets du métabolisme potentiellement toxiques et de substances étrangères. Les déchets, qui ne peuvent pas être éliminés sous forme solide, ne peuvent l'être qu'en solution, d'où la nécessaire production quotidienne d'environ 0,5 litre d'urine les contenant. Comme l'eau éliminée sous la forme d'urine provient du plasma, une personne privée d'eau perd du plasma jusqu'à ce que mort s'ensuive en raison de la nécessaire élimination des déchets par l'urine.

## SURVOL DES FONCTIONS RÉNALES

Les fonctions propres des reins, énumérées ci-après, ont pour la plupart un rôle dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur :

1. *Maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme*
2. *Maintien de l'osmolarité appropriée des liquides de l'organisme essentiellement par l'ajustement de l'élimination de l'eau.* Cette fonction est importante pour prévenir l'entrée d'eau dans les cellules ou sa sortie hors d'elles par osmose ce qui aurait des conséquences néfastes sur leur volume (cf. chapitre 14).
3. *Régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des ions dans le LEC, y compris  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , et  $\text{H}^+$ .* Des variations même faibles de la concentration de ces électrolytes risquent d'avoir des conséquences importantes. Par exemple, la modification de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le LEC peut entraîner des troubles mortels du fonctionnement du cœur.
4. *Maintien du volume plasmatique normal*, ce qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle et est lié à l'effet des reins sur l'équilibre de l'eau et du sel ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ ) (chapitre 14).
5. *Contribution au maintien de l'équilibre acido-basique* grâce aux ajustements de l'élimination de  $\text{H}^+$  et du  $\text{HCO}_3^-$  dans l'urine (chapitre 14).
6. *Excrétion de produits de déchet du métabolisme* tels que l'urée, l'acide urique et la créatinine. Si ces déchets s'accumulaient, ils seraient toxiques notamment pour le système nerveux central.
7. *Excrétion de nombreuses substances étrangères* telles que des médicaments, des additifs alimentaires, des pesticides, etc. ayant pénétré dans l'organisme.
8. *Sécrétion d'érythropoétine*, une hormone qui stimule la production de globules rouges (chapitre 11).
9. *Sécrétion de rénine*, un enzyme qui est à l'origine d'une chaîne de réactions importantes pour la conservation du sel par les reins.
10. *Conversion de la vitamine D en sa forme active* (chapitre 17).

## ■ Les reins produisent l'urine ; le reste de l'appareil urinaire conduit l'urine à l'extérieur

L'appareil urinaire comprend les organes qui produisent l'urine, les reins, et ceux par lesquels l'urine est acheminée des reins vers l'extérieur pour être éliminée (● figure 13-1a). Les reins sont des organes pairs, en forme de haricot, situés à la partie postérieure de la cavité abdominale, de chaque côté de la colonne vertébrale, un peu plus haut que la taille. Il y a de chaque côté une artère et une veine rénales dont l'entrée dans le rein et la sortie hors de celui-ci se font par la dépression médiane à laquelle est due la forme de haricot de l'organe. Les reins forment

l'urine à partir du plasma qui parcourt la circulation rénale, conservant dans l'organisme les matériaux qui doivent l'être et éliminant dans l'urine ceux qui sont indésirables.

Après sa formation, l'urine est recueillie dans la cavité du bassin, située au milieu du bord interne de chaque rein (● figure 13-1b). De là l'urine passe dans l'uretère, conduit creux dont la paroi contient du muscle lisse et qui émerge à mi-hauteur du bord interne du rein au voisinage de l'artère et de la veine rénales. Chacun des deux uretères conduit l'urine d'un rein jusqu'à la vessie.

La vessie, où l'urine s'accumule transitoirement, est un sac distensible dont la paroi contient du muscle lisse. Périodiquement, la contraction de la vessie cause l'évacuation de l'urine vers l'extérieur par un autre conduit, l'urètre. L'urètre est court et rectiligne dans le sexe féminin où il va directement du collet de la vessie à l'extérieur (● figure 18-2, p. 586). Dans le sexe masculin, l'urètre est coudé et plus long passant dans la prostate et le pénis pour déboucher à l'extérieur (● figure 13-1a et aussi ● figure 18-1, p. 585). L'urètre masculin a une double fonction : c'est le conduit par lequel passent l'urine et le sperme. La prostate est située sous le col de la vessie et entoure complètement l'urètre. L'hypertrophie de la prostate, très fréquente au-delà du milieu de la vie, peut rétrécir ou occlure l'urètre s'opposant ainsi à l'écoulement de l'urine.

Les parties de l'appareil urinaire situées en aval du rein servent seulement de voie de passage de l'urine vers l'extérieur. Une fois formée dans les reins, l'urine n'est plus modifiée au cours de son passage dans les voies urinaires.

## ■ Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein

Il y a dans chacun des reins environ 1 million d'unités fonctionnelles microscopiques, les **néphrons** qui sont entourés par du tissu conjonctif. Une unité fonctionnelle est le plus petit constituant d'un organe capable d'accomplir toutes les fonctions de celui-ci. La fonction fondamentale du rein étant la formation de l'urine et, ce faisant, le maintien de la stabilité du LEC, le néphron est la plus petite unité capable de former de l'urine.

La disposition des néphrons dans les reins donne naissance à deux zones, le **cortex rénal** externe, d'aspect granuleux et la **médulla rénale** interne formée de pyramides d'aspect strié (● figure 13-1b).

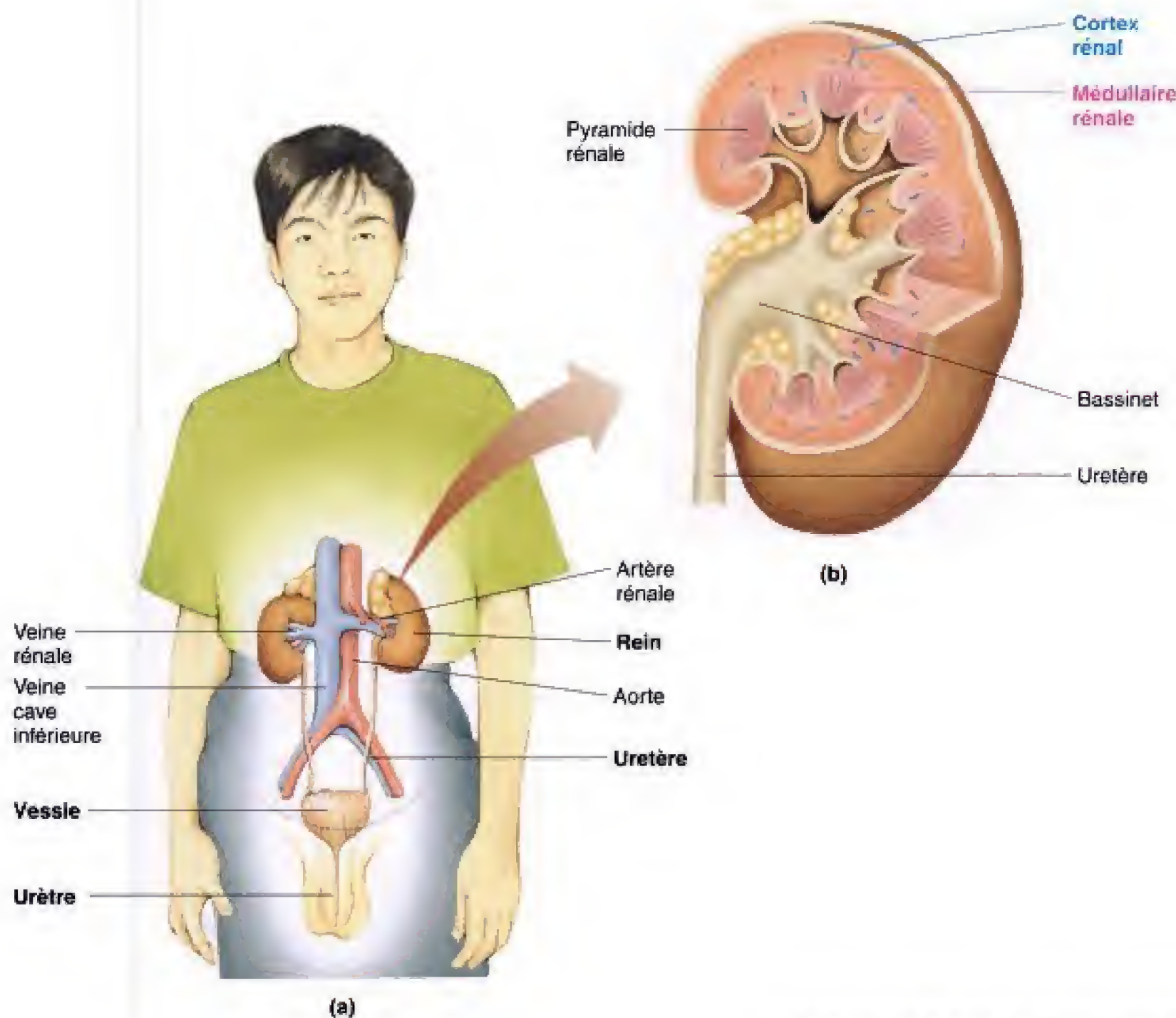
La connaissance de la structure d'un néphron est essentielle pour comprendre la différence entre le cortex et la médulla et, ce qui est plus important, pour comprendre le fonctionnement du rein. Chaque néphron a une **partie vasculaire** et une **partie tubulaire** qui sont liées par leur structure et leur fonction (● figure 13-2).

## SUBDIVISION VASCULAIRE DU NÉPHRON

Le constituant essentiel de la partie vasculaire est le **glomérule**, un peloton de capillaires d'où sort par filtration une partie de l'eau et des substances dissoutes contenues dans le sang qui y circule. Le liquide filtré, presque identique au plasma (moins les protéines) passe ensuite dans la partie tubulaire du néphron où il est modifié et devient l'urine définitive.

L'artère rénale se divise de façon régulière dans le rein et donne finalement les nombreuses artérioles afférentes dont chacune est destinée à un néphron auquel elle apporte le sang. Les capillaires glomérulaires se rejoignent pour former l'artériole





● FIGURE 13-1

**Appareil urinaire.** a) Les composants de l'appareil urinaire. Les deux reins produisent l'urine qui passe dans les uretères pour gagner la vessie. L'urine est stockée dans la vessie et évacuée périodiquement par l'urètre vers l'extérieur. b) Coupe longitudinale d'un rein. Le rein est constitué par le cortex d'aspect granuleux et par la médullaire d'aspect strié. L'urine formée est recueillie dans le bassinnet qui est prolongé par l'uretère.

(Source: Figure b tirée de Ann Stalheim-Smith and Greg K. Fitch, *Understanding Human Anatomy and Physiology*, Fig. 23.4, p. 888. Copyright ©1993 West Publishing Company.)

efférente par laquelle le sang, qui a perdu le liquide et les substances dissoutes filtrées dans le glomérule, quitte celui-ci (● figure 13-3). Les artérioles efférentes sont les seules artères de l'organisme qui naissent d'un réseau capillaire ; normalement une artère aboutit à des capillaires qui convergent pour former des veinules. Dans le capillaire glomérulaire il n'y a ni extraction d'O<sub>2</sub> et de nutriments destinés au tissu rénal, ni rejet de produits de déchet provenant de celui-ci. Par conséquent, c'est toujours du sang artériel qui sort des capillaires glomérulaires par l'artériole efférente.

L'artériole efférente se divise rapidement en un second réseau capillaire pour former les capillaires péri-tubulaires qui approvisionnent le tissu rénal et participent aux échanges de matière qui ont lieu entre le sang et le filtrat glomérulaire et transforment celui-ci en urine définitive. Comme l'indique leur nom, les capillaires péri-tubulaires, qui entourent les tubules des néphrons (du grec *peri*, autour de), se rejoignent pour former des veinules dont la voie finale de drainage est la veine rénale par laquelle le sang quitte le rein.

### SUBDIVISION TUBULAIRE DU NÉPHRON

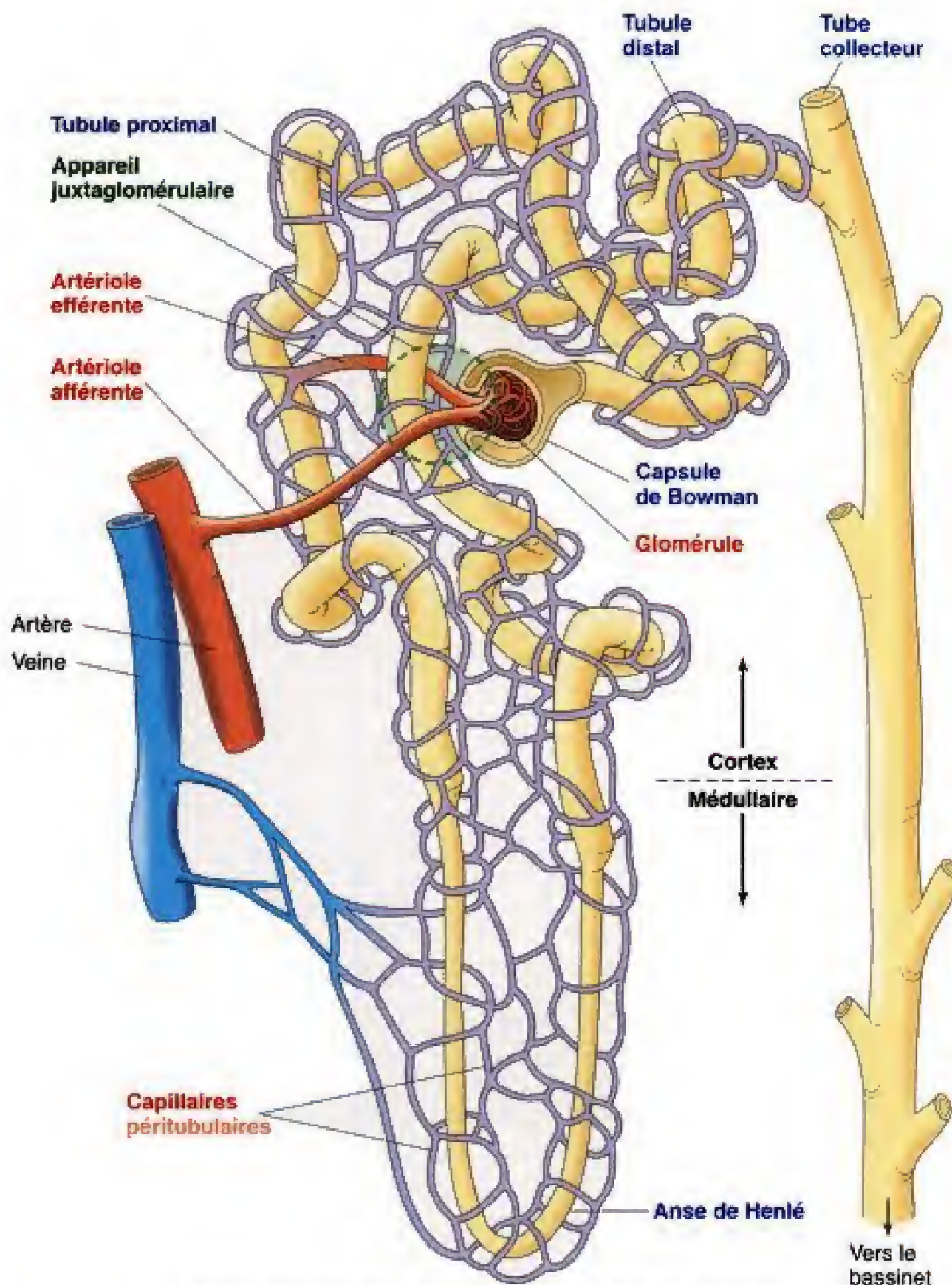
L'élément tubulaire de chaque néphron est un conduit rempli de liquide dont la paroi est faite d'une seule couche de cellules épithéliales. Le tubule, qui va du glomérule au bassinnet où il se termine, est divisé en segments sur la base de différences de structure et de fonction (● figure 13-2). Sa partie initiale est la capsule de Bowman, en forme de coupe faite de deux feuillets, qui entoure les capillaires glomérulaires et dans laquelle est recueilli le liquide qui sort de ceux-ci par filtration. Ce sont les glomérules, et la capsule de Bowman, qui sont responsables de l'aspect granuleux du cortex rénal.

Le tubule proximal fait suite à la capsule de Bowman ; il est sinueux sur la plus grande partie de sa longueur et est situé entièrement dans le cortex. Le segment suivant est l'anse de Henle qui a la forme d'un U et s'enfonce dans la médullaire. La branche descendante part du cortex et s'enfonce dans la médullaire et la branche ascendante regagne le cortex dans la région du



● FIGURE 13-2

Le néphron



Survol des fonctions des différentes parties du néphron.

#### Subdivision vasculaire

- **Artériole afférente** par laquelle le sang arrive au glomérule
- **Glomérule**, peloton de capillaires où a lieu la filtration de plasma sans les protéines qu'il contient vers le tubule
- **Artériole efférente** par laquelle le sang quitte le glomérule.
- **Capillaires péricapillaires** nourriciers pour le tissu rénal et siège d'échanges entre le sang et l'urine tubulaire

#### Subdivision mixte vasculaire et tubulaire

- **Appareil juxtaglomérulaire**—Sécrète des substances agissant sur le fonctionnement rénal

#### Subdivision tubulaire

- **Capsule de Bowman** où est recueilli le filtrat glomérulaire
- **Tubule proximal** siège de réabsorption obligatoire et de sécrétion de certaines substances
- **Anse de Henlé** où est établi le gradient osmotique médullaire dont le rôle est essentiel à la production d'urine de densité variable
- **Tubule distal et tube collecteur**—sièges de la réabsorption variable contrôlée d'eau et de  $\text{Na}^+$  et de la sécrétion de  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$ . Le liquide qui en sort est l'urine définitive

glomérule du même néphron en passant dans la fourche formée par les artères afférente et efférente. À cet endroit, les cellules vasculaires et tubulaires sont différenciées et forment l'appareil juxtaglomérulaire situé près du glomérule (du latin *juxta*, près de) qui joue un rôle important dans la régulation de la fonction rénale. Le segment suivant est à nouveau sinueux et entièrement situé dans le cortex ; c'est le **tubule contourné distal** qui se prolonge par le **tube collecteur** dans lequel débouchent jusqu'à huit néphrons différents. Chaque tube collecteur (dont le contenu est devenu l'urine proprement dite) s'enfonce dans la médulla et débouche dans la cavité du bassin. C'est la disposition parallèle des anses de Henle et des tubes collecteurs qui est responsable de l'apparence striée de la médulla.

### Les trois processus rénaux de base sont la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaires

Les trois processus de base de la formation de l'urine sont la *filtration glomérulaire*, la *réabsorption tubulaire* et la *sécrétion tubulaire*. Les relations entre eux sont représentées sur le néphron déroulé schématisé dans la ● figure 13-4.

#### FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Au passage du sang dans le glomérule, de l'eau et des substances dissoutes, à l'exception des protéines, passent par filtration hors des capillaires dans la capsule de Bowman. Normalement près de 20 % du plasma qui entre dans le glomérule est filtré. La filtration glomérulaire est la première étape de la formation de l'urine. Chaque minute, 125 ml de filtrat (liquide filtré) sont produits par l'ensemble des glomérules soit environ 180 litres chaque jour. Comme le volume total de plasma d'un adulte est d'environ 2,75 litres, le volume quotidien du filtrat glomérulaire est environ 65 fois le volume plasmatique. Si tout le filtrat glomérulaire était éliminé, il suffirait d'une trentaine de minutes pour que tout le plasma soit perdu sous forme d'urine. Bien évidemment, les choses ne se passent pas ainsi parce qu'il y a des transports de matière tout le long du tubule entre le sang des capillaires péricapillaires et le liquide contenu dans le tubule.







## PRINCIPAUX TRAITS DES PROCESSUS RÉNAUX DE BASE

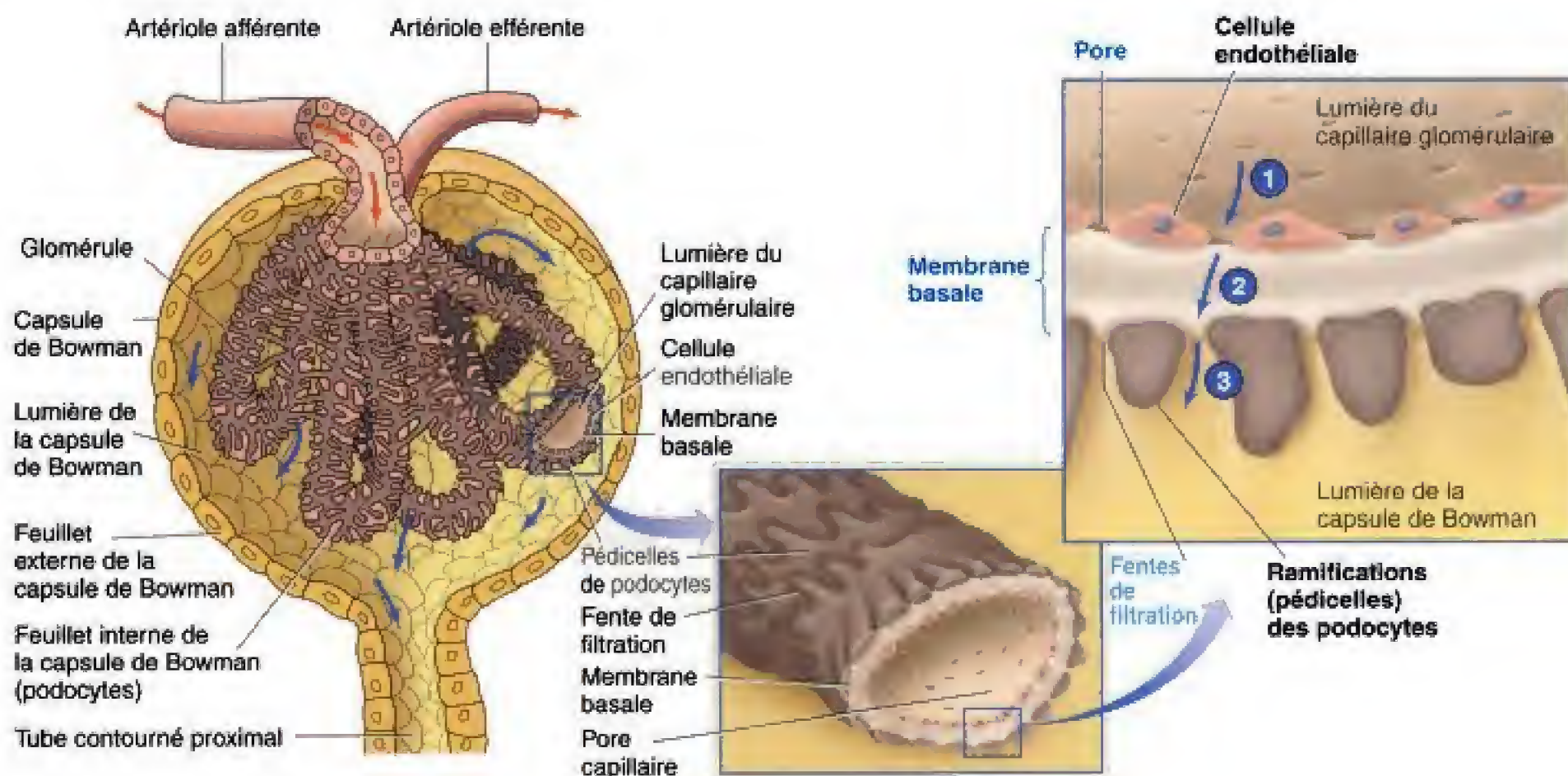
La filtration glomérulaire n'est pas, pour l'essentiel, sélective. À l'exception des cellules sanguines et des protéines, tous les constituants du sang — eau, nutriments, électrolytes, déchets, etc. — sont filtrés. En d'autres termes, tout ce que contiennent les 20 % de plasma filtrés sauf les protéines arrive dans la capsule de Bowman. Les processus tubulaires très sélectifs agissent sur le filtrat de sorte que revient dans le sang un liquide dont le volume et la composition sont asservis au maintien de la stabilité de l'environnement intérieur. Les substances filtrées superflues restent dans le tubule pour être excrétées dans l'urine. La filtration glomérulaire « pousse » du plasma et son contenu en substances essentielles et en substances à éliminer sur la « chaîne de montage » tubulaire qui aboutit au bassinet où l'urine est recueillie. Tous les constituants du plasma, qui arrivent sur la chaîne de montage et ne repassent pas dans le plasma, sont éliminés du rein sous forme d'urine. Il appartient au tubule de sauvegarder par la réabsorption les substances qu'il faut conserver dans l'organisme et de laisser passer celles qui doivent être excré-

tées. En outre, certaines substances sont non seulement filtrées mais ajoutées par la sécrétion tubulaire sur la chaîne de montage de sorte que leur quantité dans l'urine définitive est supérieure à la quantité initialement filtrée. Pour beaucoup de substances ces processus rénaux sont soumis à des dispositifs de contrôle. Chaque substance est donc l'objet dans les reins d'un traitement particulier fait d'une combinaison de filtration, réabsorption et sécrétion.

Les reins agissent seulement sur le plasma alors qu'il n'est que l'un des composants du LEC l'autre étant le liquide interstitiel. Ce dernier est le véritable environnement des cellules car c'est le seul composant du LEC qui est directement à leur contact. Comme il y a libre échange entre le plasma et le liquide interstitiel à travers la paroi des capillaires (à l'exception des protéines), la composition du liquide interstitiel reflète celle du plasma. Par leur action de régulation de la composition du plasma et par leur rôle excréteur, les reins contribuent au maintien de l'environnement des cellules propices à leur bon fonctionnement. Les processus rénaux de base et les mécanismes qui

● **FIGURE 13-5**

**Couches de la membrane glomérulaire.**



Pour être filtrée une substance doit traverser


- 1 Les pores entre les cellules endothéliales du capillaire glomérulaire.
- 2 La membrane basale acellulaire.
- 3 Les fentes de filtration entre les pédicelles des podocytes de la couche interne de la capsule de Bowman.



téines dans le capillaire glomérulaire est plus forte qu'ailleurs à cause de l'importance de la filtration d'eau.

3. La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman est d'environ 15 mm Hg ; elle tend à faire sortir du liquide hors de la capsule et s'oppose à la filtration de liquide du capillaire vers la capsule.

DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

On voit dans le  tableau 13-1 qu'il y a inégalité des pressions de part et d'autre de la membrane glomérulaire. La force favorisant la filtration est totalement due à la pression du sang dans le capillaire, soit 55 mm Hg. La somme des pressions s'opposant à la filtration est de 45 mm Hg. La différence nette correspond à une pression nette de filtration de 10 mm Hg et est suffisante pour causer le passage d'une grande quantité de liquide à travers la membrane glomérulaire dont la perméabilité est grande.

Normalement, environ 20 % du plasma entrant dans le glomérule sont filtrés sous l'influence de la pression nette de filtra-

tion de 10 mm Hg. Ceci correspond à un débit de filtration glomérulaire (DFG) chez l'adulte de 125 ml/min dans le sexe masculin et 115 ml/min dans le sexe féminin soit 180 et 160 litres par jour, respectivement.

■ Les modifications du DFG sont essentiellement dues aux variations de la pression dans les capillaires glomérulaires

Comme la pression nette de filtration, dont dépend la filtration glomérulaire, est simplement due à l'inégalité des pressions dans le capillaire glomérulaire et dans la capsule de Bowman, la modification de l'une quelconque de ces pressions peut modifier le DFG comme cela est exposé ci-dessous.



INFLUENCE DE FACTEURS NON RÉGLÉS SUR LE DFG

Dans des conditions normales, la pression colloïdale osmotique du plasma et la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman ne sont pas réglées et ne changent guère.

Cependant elles peuvent être modifiées dans des situations pathologiques ce qui peut retentir sur le DFG. Puisque la pression colloïdale osmotique du plasma s'oppose à la filtration, sa diminution par suite de celle de la concentration des protéines plasmatiques favorise la filtration glomérulaire. Une très forte baisse de la concentration des protéines dans le plasma peut se produire chez les brûlés par suite de la perte de liquide riche en protéines par les surfaces cutanées brûlées.

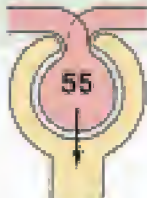

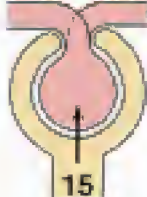
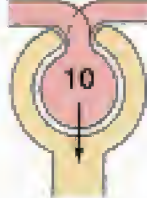
La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman peut être anormalement haute, avec pour conséquence la baisse de la filtration glomérulaire, en cas d'obstruction des voies urinaires par exemple du fait d'un calcul rénal ou de l'hypertrophie de la prostate. L'accumulation de liquide en amont de l'obstruction cause la montée de la pression hydrostatique dans la capsule.

AJUSTEMENTS CONTRÔLES DU DFG

Tandis que de la pression colloïdale osmotique et de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman augmentent dans des situations pathologiques ce qui peut modifier le DFG de façon inappropriée, la pression du capillaire glomérulaire peut varier de façon contrôlée ajustant ainsi le DFG aux besoins de l'organisme. Toutes choses égales par ailleurs, l'augmentation de la pression du sang dans les capillaires glomérulaires augmente la pression de filtration et le DFG. La pression dans les capillaires glomérulaires dépend du débit de sang qui les parcourt et celui-ci dépend surtout de la résistance des artérioles afférentes. Si cette résistance augmente, le débit de sang dans les glomérules baisse ce qui cause la diminution du DFG. Les modifications physiologiques du DFG sont liées à l'activité du système nerveux sympathique dont dépendent le calibre des artérioles afférentes et le débit sanguin glomérulaire ; par contre le parasympathique est sans effet.

L'action du sympathique sur le DFG a trait à la régulation à long terme de la pression artérielle. En cas de diminution du volume sanguin, par exemple à cause d'une hémorragie, la baisse de la pression artérielle est détectée par les barorécepteurs aortiques et carotidiens (cf. 305) qui sont à l'origine de réflexes faisant remonter la pression artérielle. Ces réponses réflexes sont coordonnées par le centre de contrôle cardiovasculaire situé dans le tronc cérébral et passent par l'activité accrue de la commande

 **TABLEAU 13-1**  
Forces en jeu dans la filtration glomérulaire

| FORCE                                                                                                  | EFFET                    | PRESSION (mm Hg)                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Pression du capillaire glomérulaire                                                                    | Favoris la filtration    |  |
| Pression colloïdale osmotique du plasma                                                                | S'oppose à la filtration |  |
| Pression hydrostatique dans la capsule de Bowman                                                       | S'oppose à la filtration |  |
| Pression nette de filtration (différence entre les pressions favorisant la filtration et s'y opposant) | Favorise la filtration   |  |

$55 - (30 + 15) = 10$



diminution du volume plasmatique grâce à la restauration de celui-ci.

Des phénomènes opposés se produisent en cas d'augmentation de la pression artérielle (par exemple à la suite de l'augmentation du volume plasmatique due à l'excès de liquide). Quand les barorécepteurs détectent la montée de la pression artérielle, il y a diminution par voie réflexe de l'activité vasoconstrictrice du sympathique d'où la vasodilatation des artérioles (y compris des artérioles afférentes). Avec l'augmentation résultante du débit de sang due à la moindre résistance des artérioles afférentes, la pression dans les capillaires glomérulaires monte d'où l'augmentation du DFG (● figure 13-8b). Il y a de ce fait plus de liquide filtré disponible pour former l'urine définitive, d'autant plus qu'un mécanisme hormonal concomitant entraîne la réduction de la réabsorption tubulaire d'eau et de sel. Ces deux mécanismes combinés aboutissent à la production d'un plus grand volume d'urine et à l'élimination du liquide en excès dans l'organisme. La diminution de la soif et de l'ingestion de liquides contribuent à la restauration du volume plasmatique.

Avant de passer à l'étude de la réabsorption tubulaire, il convient de s'intéresser au pourcentage du débit cardiaque destiné aux reins afin de mieux comprendre l'importance du débit sanguin rénal et du débit de liquide filtré pour la formation de l'urine définitive.

■ Les reins reçoivent normalement 20 à 25 % du débit cardiaque

Environ 20 % du plasma qui arrive dans les reins deviennent filtrat glomérulaire quand les glomérules et la pression de filtration glomérulaire sont normaux. Comme le DFG est en moyenne égal à 125 ml/min, le débit plasmatique rénal est d'environ 625 ml/min soit un débit sanguin rénal moyen de 1 140 ml/min étant donné que le sang contient 55 % de plasma (à l'hématocrite normal de 45 %, cf. p. 315). Par conséquent environ 22 % du débit cardiaque moyen égal à 5 000 ml/min au repos est destiné aux reins qui font moins de 1 % du poids total du corps.

C'est pour pouvoir exercer leur fonction excrétrice à partir de l'énorme quantité de plasma qui leur arrive afin d'assurer le maintien de la stabilité du milieu intérieur que les reins doivent recevoir continuellement une telle proportion, apparemment démesurée, du débit cardiaque. L'essentiel du sang ne sert pas à l'approvisionnement du tissu rénal mais est conditionné et purifié par les reins. Il faut retenir que, au repos, 20 à 25 % du sang pompé chaque minute par le cœur ne contribuent pas à approvisionner les tissus mais vont à la « station d'épuration » rénale. Ceci est indispensable pour que les reins puissent contribuer en permanence à la régulation du volume et de la composition du milieu intérieur et à l'élimination des grandes quantités de déchets produits continuellement.

RÉABSORPTION TUBULAIRE

Tous les constituants du plasma, à l'exception des protéines, sont filtrés de façon non sélective dans les glomérules. Outre les déchets et les substances excédentaires à éliminer, le filtrat glomérulaire contient des nutriments, des électrolytes et d'autres substances que l'organisme ne peut pas se payer le luxe de perdre dans l'urine. De fait la quantité de ces substances passant chaque

jour dans le filtrat glomérulaire est supérieure à leur contenu dans l'organisme. Le retour dans l'organisme de ces matériaux essentiels est accompli par la réabsorption tubulaire, c'est-à-dire par le transfert individuel de ces substances de la lumière du tubule aux capillaires péri-tubulaires.

■ La réabsorption tubulaire est considérable, très sélective et variable

La réabsorption tubulaire est un processus très sélectif. À l'exception des protéines, la composition du filtrat glomérulaire est identique à celle du plasma. Dans la plupart des cas, la quantité de substance réabsorbée est celle qui est nécessaire au maintien de la composition et du volume normaux du milieu intérieur. En règle générale, les tubules ont une capacité de réabsorption forte pour les substances nécessaires à l'organisme et moindre pour celles qui n'ont pas d'intérêt pour lui (▲ tableau 13-2). Pour cette raison, les substances filtrées utiles pour l'organisme, qui ont été réabsorbées totalement ou en grande partie, sont absentes ou présentes seulement en faible quantité dans l'urine. Dans le cas de substances essentielles, seul l'excédent est excrété dans l'urine et la capacité de réabsorption peut changer en fonction des besoins de l'organisme. À l'opposé, une forte proportion des déchets filtrés est excrétée dans l'urine ; ces déchets, inutiles ou même dangereux s'ils s'accumulent dans l'organisme, ne sont pas réabsorbés et restent dans les tubules pour être éliminés dans l'urine. Du fait de la réabsorption dans le tubule de l'H<sub>2</sub>O et d'autres substances de valeur, la concentration des produits de déchet augmente fortement dans le liquide tubulaire.

▲ TABLEAU 13-2  
Devenir de différentes substances filtrées dans les glomérules

| SUBSTANCE                  | POURCENTAGE MOYEN DE RÉABSORPTION DE LA SUBSTANCE FILTRÉE | POURCENTAGE MOYEN D'EXCRÉTION DE LA SUBSTANCE FILTRÉE |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Eau                        | 99                                                        | 1                                                     |
| Sodium                     | 99,5                                                      | 0,5                                                   |
| Glucose                    | 100                                                       | 0                                                     |
| Urée (produit de déchet)   | 50                                                        | 50                                                    |
| Phénol (produit de déchet) | 0                                                         | 100                                                   |



Des 125 ml/min de liquide filtré, 124 sont réabsorbés. Comparée à la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire est considérable : les tubules réabsorbent chaque jour typiquement 99 % de  $H_2O$  (environ 200 litres), 100 % du glucose (environ 1 kg) et 99,5 % du sel (environ 150 g).

## ■ La réabsorption tubulaire est le fait de transports épithéliaux

Sur toute sa longueur, le tubule est entouré par les capillaires péricubulaires et sa paroi est faite d'une seule couche de cellules (● figure 13-9). Les cellules épithéliales ne sont au contact de leurs voisines que latéralement près de la lumière du tubule où elles sont unies par des jonctions serrées (cf. p. 48). Dans l'interstice entre les cellules adjacentes, l'espace latéral, il y a du liquide interstitiel de même qu'entre les tubules et les capillaires de sorte que la membrane basolatérale est au contact du liquide interstitiel à la base et sur les faces latérales des cellules. Les jonctions serrées empêchent la plupart des substances sauf l'eau de passer entre les cellules, si bien qu'elles doivent passer à travers elles pour aller de la lumière tubulaire au sang.

### ÉTAPES DU TRANSPORT ÉPITHÉLIAL

Pour être réabsorbée, une substance doit franchir cinq obstacles distincts (● figure 13-9) :

- Étape ① Elle doit quitter le liquide tubulaire en traversant la membrane luminale (apicale) des cellules tubulaires.
- Étape ② Elle doit traverser de part en part le cytosol de la cellule tubulaire.
- Étape ③ Elle doit franchir la membrane basolatérale de la cellule tubulaire pour arriver dans le liquide interstitiel.
- Étape ④ Elle doit diffuser dans le liquide interstitiel.
- Étape ⑤ Elle doit franchir la paroi capillaire pour arriver dans le sang.

Cette séquence est appelée transport transépithélial.

## RÉABSORPTION ACTIVE ET RÉABSORPTION PASSIVE

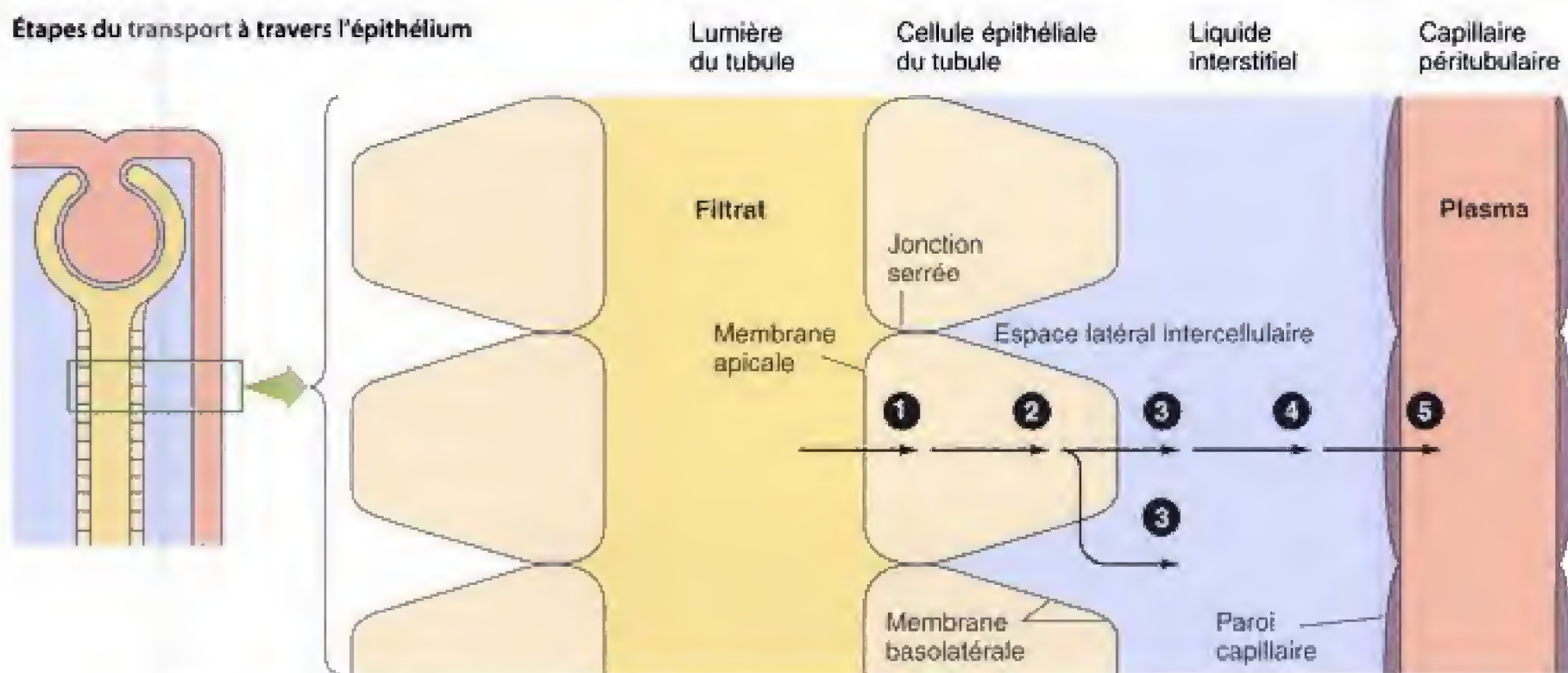
Il y a deux variétés de réabsorption tubulaire, la *réabsorption passive* et la *réabsorption active*, selon que le transport nécessite ou non la consommation d'énergie. Dans le cas de la *réabsorption passive*, aucune étape du transport de la lumière du tubule au plasma ne nécessite de dépense d'énergie car chaque étape du transport est due à un gradient électrochimique ou osmotique (cf. p. 52). Par contre, il suffit qu'une seule étape nécessite une dépense d'énergie pour qu'il s'agisse de *réabsorption active*, même si les quatre autres étapes sont passives. En cas de *réabsorption active*, le mouvement net de la substance a lieu contre un gradient chimique ou électrochimique. Les substances qui sont réabsorbées activement sont, en règle générale, spécialement importantes pour l'organisme, par exemple le glucose, les acides aminés, d'autres nutriments organiques,  $Na^+$  ainsi que d'autres électrolytes comme  $PO_4^{3-}$ . Plutôt que de décrire la réabsorption particulière de chacune des multiples substances filtrées, nous illustrerons par quelques exemples les mécanismes généraux de la réabsorption tubulaire en commençant par le cas du  $Na^+$ .

## ■ La pompe active $Na^+-K^+$ de la membrane basolatérale est essentielle pour la réabsorption de $Na^+$

La réabsorption de  $Na^+$  est un cas unique et complexe. Quarante-vingt pour cent de la consommation d'énergie du rein sont affectés à la réabsorption du  $Na^+$  ce qui montre bien son importance. À la différence des autres substances filtrées,  $Na^+$  est réabsorbé sur toute la longueur du tubule, mais de façon plus ou moins importante selon le segment. Normalement 99,5 % du  $Na^+$  filtré est réabsorbé, dont approximativement 67 % dans le tubule

● FIGURE 13-9

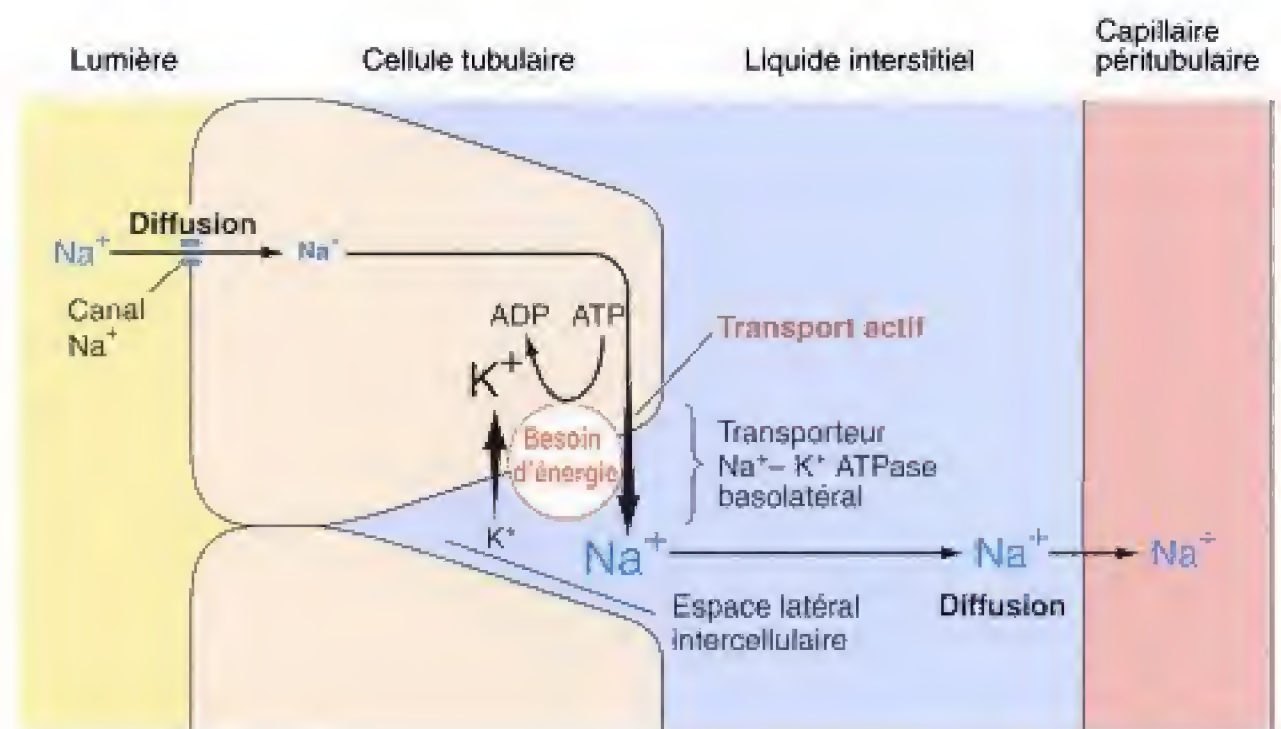
Étapes du transport à travers l'épithélium



Pour être réabsorbée (aller du filtrat vers le plasma), une substance doit franchir cinq barrières distinctes :

- ① membrane apicale des cellules
- ② cytosol
- ③ membrane basolatérale de la cellule
- ④ liquide interstitiel
- ⑤ paroi capillaire





● FIGURE 13-10

**Réabsorption simplifiée du sodium.** L'ATPase  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  de la membrane basolatérale transporte activement du  $\text{Na}^+$  de la cellule tubulaire vers l'espace intercellulaire. Ceci crée une différence de concentration responsable de la diffusion de  $\text{Na}^+$  de la lumière du tubule vers la cellule épithéliale d'une part et de l'espace intercellulaire vers les capillaires péri-tubulaires d'autre part ce qui a pour résultat un transport net de  $\text{Na}^+$  de la lumière du tubule vers le sang avec la consommation d'énergie.

proximal, 25 % dans l'anse de Henle et 8 % dans le tubule distal et le tube collecteur. Le rôle de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  n'est pas identique dans chaque segment comme cela deviendra apparent au fur et à mesure de l'exposé.

- Dans le *tubule proximal*, la réabsorption de  $\text{Na}^+$  a un rôle crucial pour celle du glucose, des acides aminés, de  $\text{H}_2\text{O}$ , de  $\text{Cl}^-$  et de l'urée.
- Dans la *branche ascendante de l'anse de Henle*, la réabsorption de  $\text{Na}^+$  et celle du  $\text{Cl}^-$  a un rôle crucial dans le mécanisme de formation d'urine de concentration variable en fonction de la nécessité de conserver ou d'éliminer  $\text{H}_2\text{O}$ .
- Dans la *partie distale du tubule et dans le tube collecteur*, la réabsorption de  $\text{Na}^+$  est variable et sous contrôle hormonal et est essentielle pour la régulation du volume du LEC et par conséquent pour la régulation au long cours ; elle est aussi partiellement liée à celle de  $\text{K}^+$  et à la sécrétion de  $\text{K}^+$ .

Le sodium est réabsorbé sur toute la longueur du tubule à l'exception de la branche descendante de l'anse de Henle, un fait dont l'importance deviendra évidente plus loin. L'étape active de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  dépend du transporteur ATPase  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  qui est situé dans la membrane basolatérale de la cellule tubulaire et est coûteux en énergie (● figure 13-10). Ce transporteur est le même que celui qui expulse le  $\text{Na}^+$  de toutes les cellules (cf. p. 58). Le transporteur basolatéral chasse du  $\text{Na}^+$  hors des cellules tubulaires vers l'espace latéral ; ce faisant il maintient la concentration de  $\text{Na}^+$  faible dans la cellule et haute dans l'espace intercellulaire, c'est-à-dire qu'il déplace du  $\text{Na}^+$  contre une différence de concentration. Comme la faible concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  due à l'activité du transporteur basolatéral crée une différence de concentration entre la lumière tubulaire et le milieu intra-cellulaire, cela favorise l'entrée dans la cellule de  $\text{Na}^+$  par les canaux  $\text{Na}^+$  de la membrane apicale (tubulaire). La nature des

canaux  $\text{Na}^+$  et/ou des transporteurs de la membrane apicale qui permettent le passage de  $\text{Na}^+$  de la lumière tubulaire à la cellule est différente selon les parties du tubule mais il s'agit toujours d'un transport actif. Par exemple, dans le tubule proximal c'est un cotransporteur qui fait entrer ensemble  $\text{Na}^+$  et un nutriment organique comme le glucose dans la cellule (ce cotransport sera étudié en détail plus loin). Par contre dans le tube collecteur,  $\text{Na}^+$  franchit la membrane apicale par un canal spécifique. Une fois à travers la membrane apicale, quel qu'en soit le moyen, dans la cellule le  $\text{Na}^+$  est expulsé dans l'espace latéral par la pompe basolatérale  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Et il en va de même quelle que soit la région du tubule. Du fait de sa forte concentration dans l'espace latéral,  $\text{Na}^+$  diffuse vers le liquide interstitiel et finalement vers le sang des capillaires péri-tubulaires. Le transport net de  $\text{Na}^+$  de la lumière du tubule vers le sang est coûteux en énergie.

Étudions d'abord l'importance et les moyens du contrôle de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  dans la partie distale du néphron pour détailler ensuite la réabsorption dans le segment proximal et l'anse de Henle.

### ■ L'aldostérone stimule la réabsorption de $\text{Na}^+$ dans le tubule distal et le tube collecteur

Dans le tubule proximal et l'anse de Henlé il y a réabsorption d'un pourcentage fixe de  $\text{Na}^+$  quel que soit le stock de  $\text{Na}^+$  dans l'organisme (*quantité totale* de  $\text{Na}^+$  et *non pas concentration* de  $\text{Na}^+$  dans les liquides de l'organisme). La réabsorption d'un petit pourcentage du  $\text{Na}^+$  filtré est sous contrôle hormonal dans la partie distale du tubule. La réabsorption contrôlée varie inversement avec le stock de sodium dans l'organisme. S'il y a excès de  $\text{Na}^+$  la réabsorption facultative est peu importante et le  $\text{Na}^+$  en excès est éliminé dans l'urine et perdu pour l'organisme. Par contre en cas de manque de  $\text{Na}^+$ , la réabsorption facultative est importante,



ce qui réduit la perte de  $\text{Na}^+$  dans l'urine et le conserve dans l'organisme.

Le volume du LEC est le reflet de la quantité de  $\text{Na}^+$  dans l'organisme (capital  $\text{Na}^+$ ). Le sodium et l'anion  $\text{Cl}^-$  qui l'accompagnent ( $\text{NaCl}$ ) sont responsables de 90 % de la pression osmotique du LEC. Il faut se souvenir que la pression osmotique correspond à une force qui attire et retient l'eau (cf. p. 55). Quand le capital  $\text{Na}^+$  est supérieur à la normale et que le pouvoir osmotique est en conséquence accru, il y a rétention d'eau et augmentation du volume du LEC. Inversement quand le capital  $\text{Na}^+$  est diminué et la pression osmotique réduite, moins d'eau est retenue dans le LEC dont le volume diminue. Comme le plasma est l'un des éléments du LEC une conséquence importante des modifications du volume de celui-ci est celle concomi-

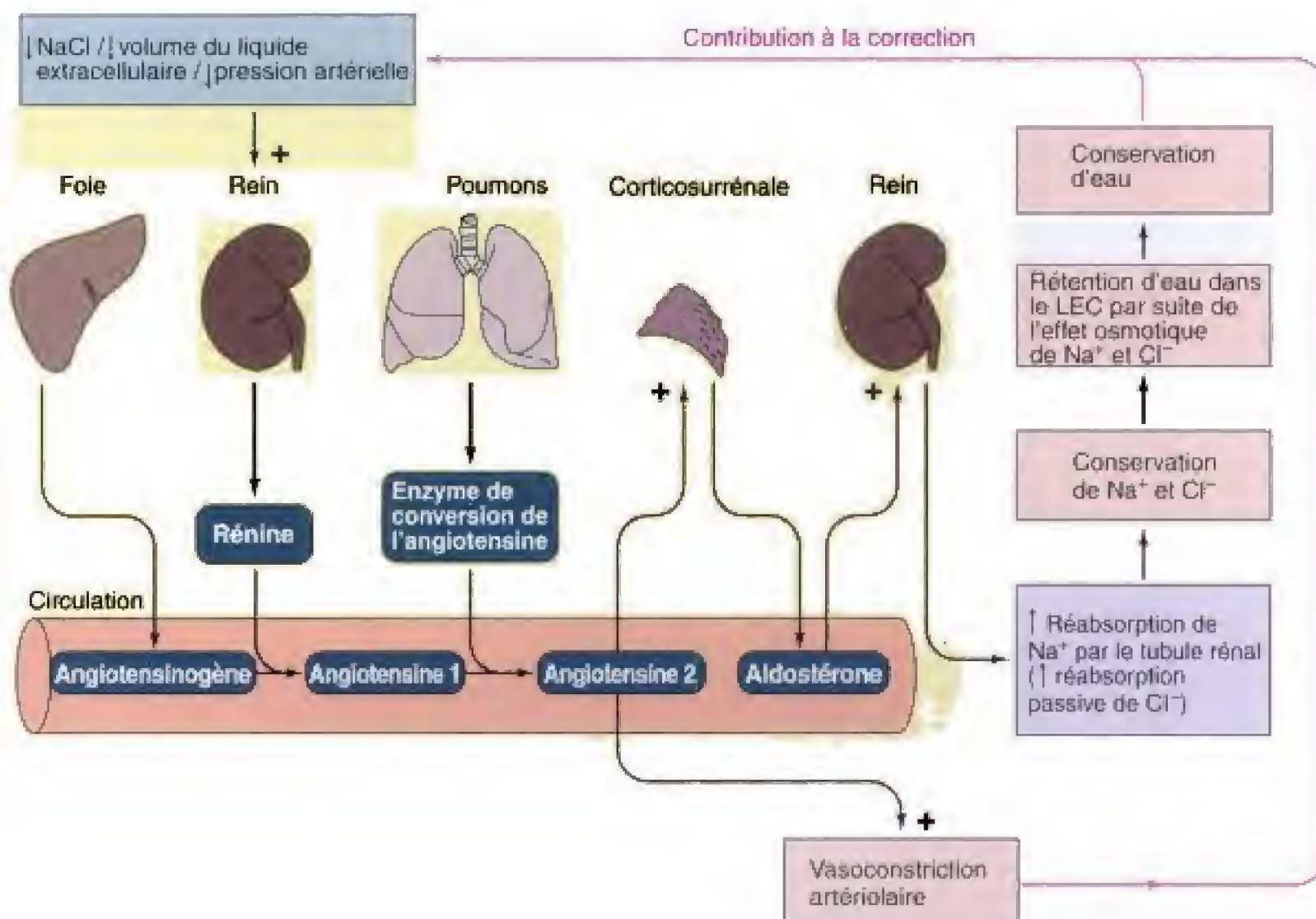
tante de la pression veineuse et de la pression artérielle qui sont augmentées en cas d'expansion et diminuées en cas de réduction du volume plasmatique. La régulation à long terme de la pression artérielle dépend en fin de compte des mécanismes de contrôle de l'excrétion du sodium.

### ACTIVATION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (système RAA) est le principal système hormonal de contrôle de l'homéostasie de  $\text{Na}^+$ . L'appareil juxtaglomérulaire (● figure 13-2) sécrète l'hormone rénine dans le sang en réponse à la baisse de  $\text{NaCl}$ , du volume du LEC ou de la pression artérielle. Ces stimuli interdé-

#### ● FIGURE 13-11

**Système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA).** Les reins sécrètent une hormone, la rénine, en réponse à la baisse du  $\text{NaCl}$ , du volume du liquide extracellulaire, ou de la pression artérielle. La rénine active l'angiotensinogène, une protéine plasmatique produite par le foie, en angiotensine 1. L'angiotensine 1 est convertie en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion produit par les poumons. L'angiotensine 2 stimule la sécrétion d'une hormone de la corticosurrénale, l'aldostérone, qui stimule la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par le tubule rénal. La rétention du  $\text{Na}^+$ , qui en résulte, exerce un effet osmotique qui retient de l'eau dans le compartiment extracellulaire. La conservation conjointe d' $\text{H}_2\text{O}$  et de  $\text{Na}^+$  contribue à la correction du stimulus qui a activé ce système hormonal. L'angiotensine 2 favorise aussi la vasoconstriction artériolaire ce qui contribue à corriger le stimulus initial.





pendants de la sécrétion de rénine montrent bien la contribution de la conservation du volume plasmatique à la régulation au long cours de la pression artérielle. L'augmentation de la sécrétion de rénine entraîne une série d'événements intermédiaires qui causent finalement la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par le tubule distal. Le chlore suit passivement  $\text{Na}^+$  grâce au gradient électrique causé par le transport actif de  $\text{Na}^+$ . Le bénéfice ultime de la rétention du sel est l'augmentation de la pression osmotique et la rétention d'eau qui contribue à la remontée du volume plasmatique et de la pression sanguine.

De quelle façon le système RAA cause-t-il la réabsorption de  $\text{Na}^+$  ? (● figure 13-11). Une fois sécrétée dans le sang, la rénine active l'angiotensinogène en angiotensine 1. L'angiotensinogène est une protéine plasmatique synthétisée par le foie et présente en permanence dans le plasma à forte concentration. Au passage dans la circulation pulmonaire, l'angiotensine 1 est convertie en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, ACE en anglais) abondant dans les cellules endothéliales. L'angiotensine 2 est le stimulus essentiel de la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale qui est une glande endocrine produisant différentes hormones en réponse à différents stimuli.

### FONCTIONS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE

L'un des effets de l'aldostérone est d'augmenter la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par le tubule distal et le tube collecteur. Cet effet est dû à l'insertion de canaux  $\text{Na}^+$  supplémentaires dans la membrane apicale et de transporteurs ATPase  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  supplémentaires dans la membrane basolatérale des cellules du tubule distal et du tube collecteur. La conséquence en est l'augmentation de l'entrée passive de  $\text{Na}^+$  venant de la lumière dans la cellule tubulaire et de la sortie active de  $\text{Na}^+$  de la cellule vers le plasma ; soit une plus grande réabsorption de  $\text{Na}^+$ . Le  $\text{Cl}^-$  suit passivement le long du gradient électrochimique établi par la réabsorption active de  $\text{Na}^+$ . Le système rénine-angiotensine-aldostérone cause la rétention de sel et d'eau et, par conséquent, l'augmentation de la pression artérielle. Par un effet de rétroaction négative ce système corrige les perturbations qui sont à l'origine de la sécrétion de rénine, à savoir le manque de sel, la réduction du volume plasmatique et la baisse de la pression artérielle (● figure 13-11).

En plus de son effet stimulant sur la sécrétion d'aldostérone, l'angiotensine 2 est un puissant vasoconstricteur qui fait monter la pression artérielle par le biais de l'augmentation de la résistance vasculaire systémique totale (cf. p. 290).

La situation opposée existe quand le capital  $\text{Na}^+$ , le volume du LEC et du plasma, ou la pression artérielle sont supérieurs à leur valeur normale. En pareilles circonstances, la sécrétion de rénine est inhibée. Il n'y a par conséquent pas d'activation de l'angiotensinogène en angiotensine 1 puis 2 et pas de stimulation de la sécrétion d'aldostérone. En l'absence d'aldostérone la réabsorption facultative de  $\text{Na}^+$ , qui porte sur une faible partie du  $\text{Na}^+$  filtré, n'a pas lieu dans les segments distaux du néphron et le  $\text{Na}^+$  qui n'est pas réabsorbé est éliminé dans l'urine. Dans une telle situation, la perte durable de ce faible pourcentage du  $\text{Na}^+$  filtré peut entraîner rapidement l'élimination du  $\text{Na}^+$  excédentaire dans l'organisme. La réabsorption de  $\text{Na}^+$  causée par l'aldostérone porte sur les 8 % seulement du  $\text{Na}^+$  filtré. Ce faible pourcentage de la réabsorption de  $\text{Na}^+$  due à l'aldostérone semble a priori causer une faible perte de  $\text{Na}^+$  ; mais multiplié par le

nombre de fois que volume plasmatique total est filtré quotidiennement dans les glomérules cela aboutit en réalité à la perte d'une quantité appréciable de sodium

En l'absence d'aldostérone la perte de  $\text{Na}^+$  excrété dans l'urine peut atteindre 20 g par jour. En cas de sécrétion maximale d'aldostérone tout le  $\text{Na}^+$  filtré — et par voie de conséquence tout le  $\text{Cl}^-$  filtré — est réabsorbé. La sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, la proportion de  $\text{Na}^+$  conservé ou excrété varient entre ces deux situations extrêmes en fonction des besoins de l'organisme. Par exemple, si l'alimentation est normalement salée, l'excrétion de  $\text{Na}^+$  dans l'urine est d'environ 10 g par jour ; elle augmente si l'alimentation est très salée et diminue en cas de régime pauvre en sel ou de perte excessive de  $\text{Na}^+$  par la sueur. C'est en faisant varier la sécrétion de rénine en fonction du capital de  $\text{Na}^+$  et de liquide de l'organisme que les reins ajustent avec précision la quantité de sel conservé ou éliminé de façon à maintenir le capital  $\text{Na}^+$ , le volume du LEC et la pression artérielle à peu près constants malgré de grandes variations de la consommation de sel ou de la perte de liquides contenant du sel. Il n'est donc pas étonnant que quelques cas d'hypertension artérielle soient dus à l'augmentation d'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone.



Beaucoup de médicaments diurétiques (causant l'augmentation de la production d'urine) favorisent la perte de liquide en inhibant la réabsorption tubulaire de  $\text{Na}^+$ . Plus il y a de  $\text{Na}^+$  excrété, plus d'eau est éliminée hors de l'organisme ce qui tend à réduire le volume du LEC. Les diurétiques sont utiles dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (cf. p. 265) et aussi dans certains cas d'hypertension artérielle.

Des médicaments utiles dans ces affections sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui bloquent l'action de l'ECA et la production d'angiotensine 2 ce qui interrompt l'activité de rétention de  $\text{Na}^+$  et l'effet vasoconstricteur du système RAA.

### ■ Le peptide natriurétique auriculaire (ou atriopeptine) inhibe la réabsorption de $\text{Na}^+$

Alors que le système RAA est le facteur principal favorisant la rétention rénale de  $\text{Na}^+$ , une hormone, le peptide natriurétique auriculaire (ANP) a l'effet opposé (natriurétique signifie qui augmente l'excrétion urinaire de  $\text{Na}^+$ ). En plus de son action de pompage, le cœur produit l'ANP qui est stocké dans des cellules spécialisées du muscle de la paroi des oreillettes et sécrété en cas de distension du cœur causée par l'augmentation de volume du LEC et du plasma qui en fait partie. Cette expansion, qui est due à la rétention de  $\text{Na}^+$  et d'eau, tend à faire monter la pression artérielle. L'effet essentiel de l'ANP est d'inhiber la réabsorption de  $\text{Na}^+$  dans les segments distaux du néphron ce qui favorise l'excrétion de  $\text{Na}^+$  (natriurèse) dans l'urine. Cette natriurèse est accompagnée par la perte d'une plus grande quantité d'eau. Outre son effet indirect d'abaissement de la pression artérielle du fait de la réduction du capital de  $\text{Na}^+$  et d'eau de l'organisme qu'il entraîne, l'ANP cause la diminution du débit cardiaque et de la résistance vasculaire systémique en réduisant l'activité sympathique destinée au cœur et aux vaisseaux.

La contribution de l'ANP au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et à la régulation de la pression artérielle est l'objet de recherches dont l'intérêt n'est pas seulement théorique. On ne peut exclure que des anomalies de ce système jouent un rôle



dans l'hypertension artérielle. Par exemple, l'insuffisance d'un système natriurétique pourrait être cause d'hypertension artérielle chronique en laissant sans opposition le puissant système de conservation de  $\text{Na}^+$ .

Nous allons maintenant nous intéresser à la réabsorption d'autres substances filtrées. Chemin faisant, nous n'abandonnerons pas le  $\text{Na}^+$  dont la réabsorption est liée à celle de nombreuses substances.

### ■ Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés par un transport actif secondaire dépendant de $\text{Na}^+$

De grandes quantités de molécules organiques de nutriments importants comme le glucose et les acides aminés sont filtrées quotidiennement et sont normalement réabsorbées en totalité dans le tubule proximal par des mécanismes dépendant de l'énergie et de  $\text{Na}^+$  de sorte qu'il n'y en a normalement plus dans l'urine. Cette réabsorption complète et rapide les conserve dans l'organisme.

Bien que le glucose et les acides aminés se déplacent de la lumière du tubule vers le sang contre leur différence de concentration jusqu'à ce qu'il n'y en ait pratiquement plus dans le liquide tubulaire, leurs transporteurs ne consomment pas d'énergie par eux-mêmes. Il s'agit en effet d'un transport actif secondaire. Dans ce processus, des cotransporteurs spécialisés localisés dans le tubule proximal transfèrent simultanément  $\text{Na}^+$  et une molécule organique particulière de la lumière vers la cellule. Le cotransporteur de la membrane luminale est le moyen de transport passif de  $\text{Na}^+$  à travers cette membrane. La différence de concentration de  $\text{Na}^+$  entre la lumière et la cellule entretenue par la pompe ATPase  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  utilisatrice d'énergie de la membrane basolatérale entraîne le système de cotransport et déplace la molécule organique contre sa différence de concentration sans coût supplémentaire en énergie. En d'autres termes c'est la différence de concentration de  $\text{Na}^+$ , et non pas l'ATP, qui est directement responsable du cotransport au cours duquel le transporteur charge ses passagers dans la lumière puis change de conformation et les dépose à l'intérieur de la cellule. Le transport de  $\text{Na}^+$  se fait dans le sens de sa différence de concentration parce que sa concentration dans la cellule est faible (en raison de l'activité de la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ) mais celui du glucose (ou d'un acide aminé) se fait contre la sienne parce que le glucose est concentré dans la cellule. Comme le processus global de transport du glucose et des acides aminés est coûteux en énergie on tend à le considérer comme un transport actif alors que l'énergie n'est pas utilisée directement pour les transférer. Fondamentalement, le glucose bénéficie d'un « transport gratuit » de la lumière vers la cellule grâce à l'énergie consommée pour la réabsorption active du  $\text{Na}^+$ . Une fois dans la cellule, la diffusion passive du glucose et des acides aminés à travers la membrane basolatérale vers le sang où sa concentration est plus basse et facilitée par un autre transporteur qui ne consomme pas d'énergie.

### ■ En général il y a un maximum à la réabsorption active de substances par le tubule

Toutes les substances activement réabsorbées se lient à un transporteur de la membrane cellulaire qui leur fait traverser celle-ci contre une différence de concentration. Chaque transporteur est spécifique d'un certain type de substances ; par exemple le trans-

porteur du glucose ne peut pas transporter d'acides aminés et vice versa. Comme il y a un nombre limité de chacun des transporteurs dans les cellules tubulaires, il y a une limite supérieure à la quantité d'une substance qui peut être transportée activement. Le maximum de réabsorption est atteint quand tous les transporteurs d'une substance sont totalement « occupés », ou saturés (cf. p. 56) de sorte qu'ils ne peuvent plus prendre en charge de passagers supplémentaires. Le transport maximal tubulaire ( $T_m$ ) est la quantité maximale que les cellules tubulaires peuvent transporter en un temps donné. Toute quantité de substances filtrées supérieure au  $T_m$  ne peut pas être réabsorbée et est excrétée dans l'urine. À l'exception du  $\text{Na}^+$ , toutes les substances réabsorbées activement ont un  $T_m$  (alors même que les transporteurs individuels du  $\text{Na}^+$ , peuvent être saturés, le  $\text{Na}^+$  n'a pas de  $T_m$  car l'aldostérone cause l'augmentation à la demande du nombre des transporteurs ATPase  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  des cellules du tubule distal et du tube collecteur).

La concentration dans le plasma de la plupart des substances dont le transport est limité est réglée par les reins. Comment se fait-il que les reins aient un rôle régulateur pour certaines des substances réabsorbées activement mais pas pour toutes alors qu'il y a un maximum à la quantité de chacune d'entre elles qui peut être réabsorbée par le tubule et rendue au plasma ? C'est ce que nous exposerons en comparant le cas du glucose qui a un  $T_m$  mais dont la concentration dans le sang n'est pas réglée par les reins et les phosphates qui, eux aussi, ont un  $T_m$  mais sont l'objet d'une régulation rénale.

### ■ Le glucose est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins n'assure pas la régulation

La concentration normale du glucose est de 1 g par litre de plasma. Le glucose est filtré librement dans le glomérule et sa concentration dans la capsule de Bowman est la même que dans le plasma, soit 1 g par litre. Comme le débit de filtration glomérulaire (DFG) moyen est de 125 ml/min, 125 mg de glucose passent dans la capsule de Bowman chaque minute. La quantité de substance filtrée peut être calculée comme suit :

$$\begin{array}{l} \text{quantité filtrée} = \text{concentration} \times \text{DFG} \\ \text{d'une substance} \quad \text{plasmatique} \end{array}$$

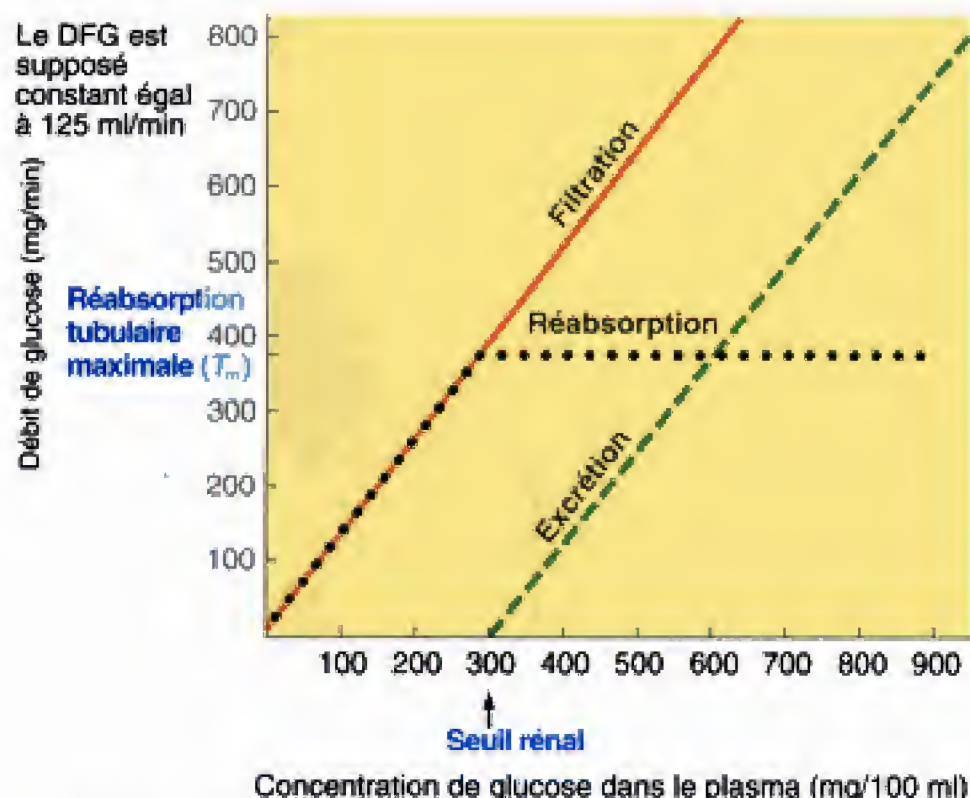
$$\begin{aligned} \text{quantité de glucose filtré} &= 100 \text{ mg}/100 \text{ ml} \times 125 \text{ ml/min} \\ &= 125 \text{ mg/min} \end{aligned}$$

À DFG constant, la quantité de glucose filtré est directement proportionnelle à la concentration du glucose dans le plasma. Si la concentration de glucose dans le plasma est multipliée par deux à 2g par litre, la quantité de glucose filtré l'est également à 250 mg/min et ainsi de suite (● figure 13-12).

### TRANSPORT TUBULAIRE MAXIMAL DU GLUCOSE

Le  $T_m$  du glucose est en moyenne de 375 mg/min ; en d'autres termes, le mécanisme de transport peut prendre en charge 375 mg/min de glucose avant que le transporteur ne soit saturé. À la concentration normale de glucose dans le plasma de 1 g par litre, les 125 mg/min de glucose filtré sont aisément réabsorbés par le mécanisme de transport parce que la quantité de glucose filtré est très inférieure au  $T_m$  de celui-ci. Habituellement, il n'y a donc pas de glucose dans l'urine. Quand plus de glucose est





● FIGURE 13-12

**Sort du glucose dans le rein en fonction de la concentration plasmatique de glucose.** À débit de filtration glomérulaire constant, la quantité de glucose filtré par minute est directement proportionnelle à la concentration du glucose dans le plasma. Tout le glucose peut être absorbé tant que le taux maximal de réabsorption ( $T_m$ ) n'est pas atteint. Au-delà du  $T_m$  tout le glucose que le tubule est capable de transporter activement est réabsorbé et le reste du glucose filtré passe dans l'urine. Le seuil rénal correspond à la concentration plasmatique pour laquelle du glucose apparaît dans l'urine.

filtré qu'il ne peut en être réabsorbé, la réabsorption est maximale et tout le glucose dépassant le  $T_m$  reste dans le filtrat et est excrété dans l'urine. De ce fait, il faut que la concentration plasmatique de glucose atteigne 3 g/litre, soit trois fois la valeur normale, pour que du glucose passe dans l'urine.

### SEUIL RÉNAL DU GLUCOSE

On appelle seuil rénal d'une substance la concentration de cette substance dans le plasma correspondant à son apparition dans l'urine. Au  $T_m$  de 375 mg/min et au DFG de 125 ml/min, le seuil

<sup>1</sup>Ceci est une situation idéale simplifiée. En réalité, du glucose apparaît dans l'urine dès la concentration sanguine de 1,80 g/litre ; donc inférieure au seuil rénal de 3g/l et ceci pour deux raisons. Premièrement, les néphrons n'ont pas tous le même  $T_m$  de sorte que certains excrètent déjà du glucose alors que les autres n'ont pas encore atteint leur  $T_m$ . Deuxièmement, l'efficacité du mécanisme de transport du glucose varie avec la quantité filtrée. Le transporteur ne fonctionne pas constamment à capacité maximale quand la quantité filtrée quoiqu'importante est inférieure au  $T_m$  de sorte que du glucose filtré n'est pas réabsorbé et reste dans l'urine avant que le  $T_m$  moyen des reins ne soit atteint.

rénal de glucose est de 3 g/litre. Au-delà du seuil rénal, la réabsorption plafonne et toute augmentation supplémentaire de la quantité de glucose filtré est accompagnée par l'augmentation directement proportionnelle de la quantité excrétée. Par exemple, à la concentration plasmatique de glucose de 4 g/litre, la quantité de glucose filtré est de 500 mg/min dont 375 mg/min sont réabsorbés (la valeur du  $T_m$ ) et 125 mg/min sont excrétés dans l'urine. À la concentration plasmatique de 5 g/litre, la quantité filtrée est de 625 mg/min dont pas plus de 375 mg/min sont réabsorbés ; le reste, soit 250 mg/min, passant dans l'urine (● figure 13-12)<sup>1</sup>.

La concentration de glucose dans le plasma peut être très forte dans le *diabète*, une maladie due au déficit de sécrétion de l'insuline. L'insuline est une hormone pancréatique qui facilite l'entrée du glucose dans de nombreuses cellules de l'organisme. En cas de déficit en insuline le glucose, qui ne peut pas être transporté vers l'intérieur des cellules, reste dans le plasma où sa concentration augmente. Alors qu'il n'y a pas normalement de glucose dans l'urine, il y en a chez un sujet diabétique dès que sa concentration dans le plasma dépasse le seuil rénal alors même que la fonction rénale est normale.

Que se passe-t-il quand la concentration de glucose dans le plasma tombe en dessous de sa valeur normale. Les tubules rénaux, évidemment, réabsorbent tout le glucose filtré qui est très en-deçà du  $T_m$ . Les reins n'ont pas la possibilité de faire remonter la concentration du glucose dans le plasma bien qu'ils le réabsorbent totalement tant que le  $T_m$  n'est pas atteint.

### RAISONS POUR LESQUELLES LES REINS NE RÉGLENT PAS LA CONCENTRATION DE GLUCOSE DANS LE SANG OU GLYCÉMIE

Au total, les reins n'ont aucune influence sur la concentration plasmatique de glucose dans une large étendue de variation de celle-ci allant des valeurs basses à environ deux fois la valeur normale. Comme le  $T_m$  du glucose est normalement supérieur à la quantité filtrée, il y a normalement réabsorption de la totalité de glucose filtré et, par voie de conséquence, conservation de cet important nutriment. Les reins ne sont pas responsables du réglage de la concentration du glucose dans le plasma, c'est-à-dire de son maintien à une valeur à peu près constante. Ce réglage est assuré par des mécanismes hormonaux et hépatiques le rein contribuant seulement au maintien de la concentration ainsi réglée en réabsorbant tout le glucose filtré (tout au moins tant qu'une très forte concentration ne dépasse pas les possibilités de la réabsorption rénale). Les mêmes principes généraux sont applicables à d'autres nutriments tels que les acides aminés et les vitamines hydrosolubles.

### ■ Le phosphate est l'exemple d'une substance dont la réabsorption active par les reins assure la régulation

Les reins contribuent directement au réglage de la concentration plasmatique de nombreux électrolytes, tels que le phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) et le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dont le seuil rénal est égal à la concentration normale dans le plasma. Le  $\text{PO}_4^{3-}$  servira d'exemple. Notre alimentation est généralement riche en  $\text{PO}_4^{3-}$  et les tubules rénaux sont capables de réabsorber tout le  $\text{PO}_4^{3-}$  filtré jusqu'à sa concentration normale dans le plasma mais pas



au-delà. De ce fait, le  $\text{PO}_4^{3-}$  absorbé en excès passe dans l'urine et sa concentration dans le plasma reste normale. Plus il y a de  $\text{PO}_4^{3-}$  absorbé en sus des besoins de l'organisme, plus il en est excrété. De cette façon, les reins contribuent à maintenir normale la concentration dans le plasma de  $\text{PO}_4^{3-}$  en éliminant ce qui est ingéré en excès.

À la différence de la réabsorption des nutriments organiques, celle de  $\text{PO}_4^{3-}$  et de  $\text{Ca}^{2+}$  est sous contrôle hormonal. L'hormone parathyroïdienne peut modifier leur seuil rénal de manière à ajuster la quantité conservée de ces électrolytes aux besoins momentanés de l'organisme (chapitre 17).

### ■ La réabsorption active de $\text{Na}^+$ est responsable de la réabsorption passive de $\text{Cl}^-$ , d' $\text{H}_2\text{O}$ et d'urée

Ce n'est pas seulement la réabsorption secondaire active du glucose et des acides aminés qui est liée à l'activité de la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  de la membrane basolatérale des cellules tubulaires. La réabsorption passive de  $\text{Cl}^-$ , d' $\text{H}_2\text{O}$  et d'urée est également liée à la réabsorption de  $\text{Na}^+$ .

#### RÉABSORPTION DE L'ION CHLORE

L'ion chlore porteur d'une charge négative est réabsorbé par un mécanisme passif sous l'effet du gradient électrique créé par la réabsorption des ions sodium porteurs d'une charge positive. La quantité de  $\text{Cl}^-$  réabsorbé est fonction de la quantité de  $\text{Na}^+$  réabsorbé et n'est donc pas contrôlée directement par les reins.

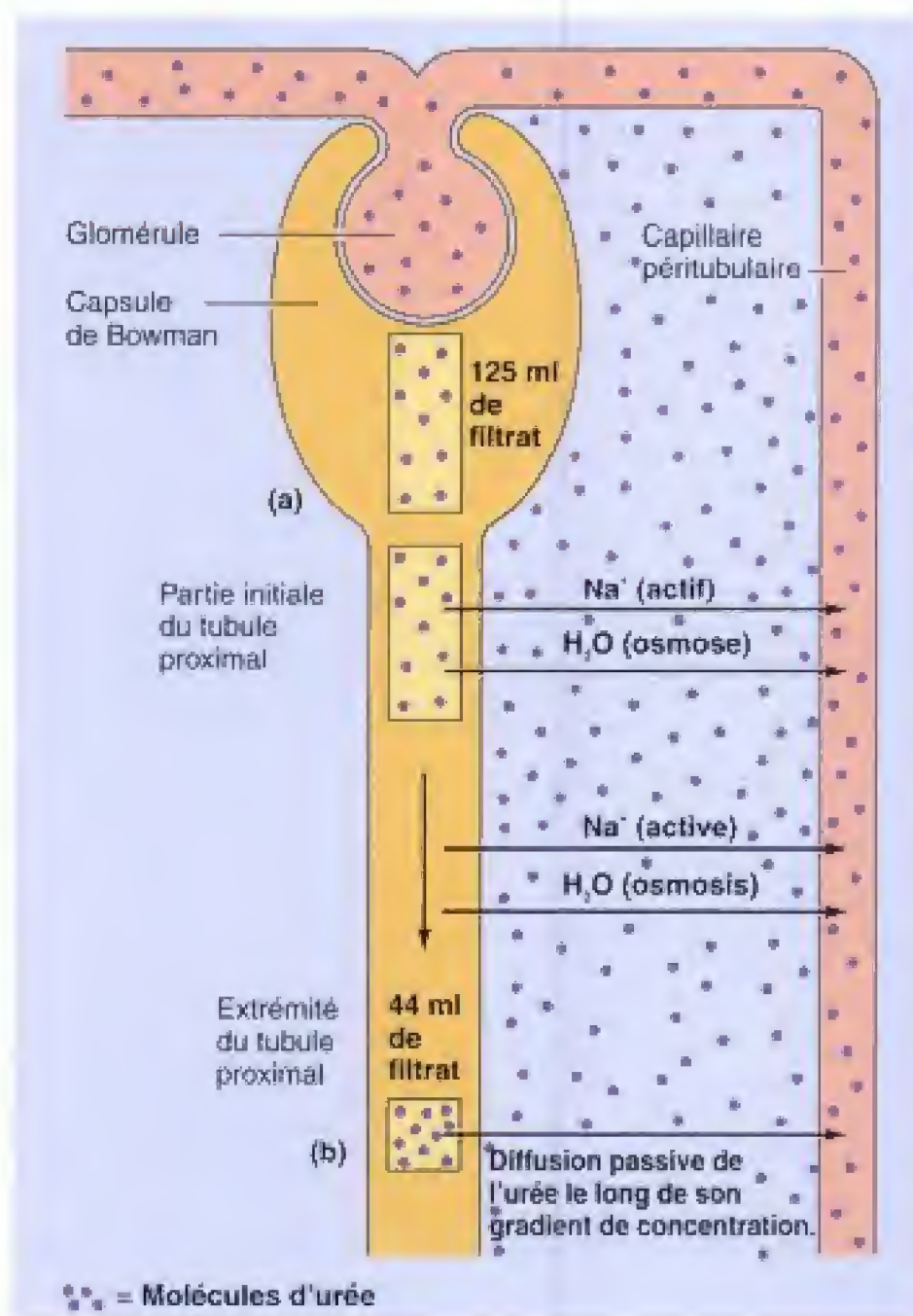
#### RÉABSORPTION DE L'EAU

L'eau est réabsorbée passivement par osmose tout le long du tubule. Dans le tubule proximal l'eau suit par osmose le  $\text{Na}^+$  réabsorbé grâce à la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ . Par ce mécanisme, 65 % de l'eau filtrée — soit environ 117 litres par 24 h — sont réabsorbés passivement avant l'extrémité du tubule proximal. Ni le tubule proximal, ni les autres segments du tubule, ne consomment d'énergie pour cette énorme réabsorption d' $\text{H}_2\text{O}$ . Il y a aussi réabsorption obligatoire de 15 % de l'eau filtrée dans l'anse de Henlé. Cette réabsorption obligatoire de 80 % de l' $\text{H}_2\text{O}$  a lieu quelle que soit la quantité d'eau dans l'organisme et n'est pas sujette à régulation. Une quantité variable des 20 % restants de l'eau filtrée est réabsorbée dans le tubule distal et le tube collecteur sous un contrôle hormonal direct en fonction des besoins de l'organisme.

Pour être réabsorbée, l' $\text{H}_2\text{O}$  passe par des aquaporines qui sont des canaux à eau formés par des protéines spécifiques des cellules tubulaires. Les canaux à eau ne sont pas identiques dans tout le néphron. Ils sont ouverts en permanence dans le tubule proximal ce qui explique la grande perméabilité à l' $\text{H}_2\text{O}$  de cette région. Dans le néphron distal, ils sont sous le contrôle de l'hormone antidiurétique ce qui rend compte de la variabilité de la réabsorption d' $\text{H}_2\text{O}$  dans cette région. Le mécanisme de la réabsorption de  $\text{H}_2\text{O}$  en aval du tubule proximal est discuté plus loin.

#### RÉABSORPTION DE L'URÉE

La réabsorption passive de l'urée, comme celle de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ , est aussi liée à la réabsorption active de  $\text{Na}^+$ . L'urée est un produit de déchet provenant du métabolisme des protéines. La réabsorption par osmose de l'eau dans le tubule proximal, liée à la réabsorption active de  $\text{Na}^+$ , cause une différence de concentration de l'urée qui entraîne la réabsorption passive de ce déchet azoté



● FIGURE 13-13

Réabsorption passive d'urée à l'extrémité du tubule proximal. a) Dans la capsule de Bowman et au début du tubule proximal, la concentration de l'urée est la même dans le plasma et le liquide interstitiel voisin. b) À l'extrémité du tubule proximal, 65 % du filtrat initial a été réabsorbé d'où l'augmentation de la concentration de l'urée dans le filtrat résiduel. Ainsi est établie la différence de concentration responsable de la réabsorption passive de l'urée.



(● figure 13-13). Du fait de l'importante réabsorption d'eau dans le tubule proximal, le filtrat initial de 125 ml/min est réduit à 44 ml/min à l'extrémité de celui-ci, 65 %, soit 81 ml d'H<sub>2</sub>O ayant été réabsorbés. Les substances filtrées mais non réabsorbées sont donc de plus en plus concentrées dans le liquide tubulaire au fur et à mesure que l'eau est réabsorbée. C'est le cas de l'urée. La concentration de l'urée dans le filtrat glomérulaire est la même que dans le plasma. La quantité d'urée contenue dans les 125 ml du filtrat initial et dans les 44 ml restants à l'extrémité du tubule proximal est inchangée ce qui correspond au triplement environ de sa concentration dans la lumière du tubule. Par conséquent, la



concentration de l'urée est devenue beaucoup plus forte dans le tubule que dans les capillaires périrubulaires et l'urée diffuse passivement du tubule vers le sang du fait de la différence de concentration. Toutefois, la paroi du tubule n'est pas très perméable à l'urée de sorte que seulement 50 % environ de l'urée est réabsorbée passivement de cette façon.

Bien que la réabsorption de l'urée ne soit que de 50 % de la quantité filtrée à chaque passage dans le néphron, ceci suffit. Ce n'est qu'en cas d'insuffisance rénale, quand la réabsorption d'urée est très réduite à moins de 50 %, que la concentration d'urée dans le plasma augmente. L'augmentation de la concentration d'urée dans le plasma a été l'une des premières caractéristiques biologiques d'insuffisance rénale identifiée et la mesure de l'urée sanguine a été l'un des premiers marqueurs d'insuffisance rénale utilisé. On sait maintenant que les conséquences les plus sérieuses de l'insuffisance rénale ne sont pas dues à la rétention de l'urée, elle-même peu toxique, mais sont liées à l'accumulation dans l'organisme d'autres substances qui ne sont pas excrétées en quantité adéquate faute d'être suffisamment sécrétées, plus particulièrement H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>. Cependant, on parle encore couramment d'urémie (excès d'urée dans le sang) pour qualifier l'insuffisance rénale, même si la rétention d'urée n'est pas le phénomène le plus menaçant dans cette situation.

### ■ En règle générale, les produits de déchets ne sont pas réabsorbés

Les produits de déchet filtrés autres que l'urée, comme les *phénols* et la *créatinine*, sont eux aussi concentrés dans le liquide contenu dans le tubule au fur et à mesure que l'eau en sort, mais ils ne sont pas réabsorbés passivement à la différence de l'urée. Les molécules d'urée étant les plus petites des molécules de déchet sont les seules qui peuvent être réabsorbées en raison de ce processus de concentration ; les autres ne le sont pas parce qu'elles ne peuvent pas traverser la paroi du tubule. En conséquence, les produits de déchet qui ne sont pas réabsorbés restent dans la lumière du tubule et sont concentrés et excrétés dans l'urine. Cette excrétion des déchets, bien qu'elle ne soit pas soumise à un contrôle physiologique, est suffisante quand la fonction rénale est normale.

Ainsi s'achève la description de la réabsorption tubulaire ; il est temps de passer à l'étude de l'autre processus de base accompli par le tubule, la sécrétion tubulaire.

## SÉCRÉTION TUBULAIRE

La sécrétion tubulaire est un transport par l'épithélium au même titre que la réabsorption mais elle a lieu en sens opposé. La *sécré-*

*tion tubulaire*, qui est le transfert individuel de substances des capillaires tubulaires vers la lumière du tubule, est le second mode d'entrée dans le tubule de certaines substances et peut être considérée comme un mécanisme additionnel accélérant leur élimination hors de l'organisme. Tout ce qui arrive dans la lumière du tubule, que ce soit par réabsorption ou sécrétion, et qui n'est pas réabsorbé, est éliminé dans l'urine.

Les plus importantes des substances sécrétées par le tubule sont l'ion hydrogène (H<sup>+</sup>), l'ion potassium (K<sup>+</sup>) et les *anions et cations et anions organiques* parmi lesquels il y a de nombreuses substances étrangères à l'organisme.

### ■ La sécrétion de l'ion hydrogène est importante pour l'équilibre acido-basique

La sécrétion tubulaire des ions H<sup>+</sup> est essentielle pour la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme comme on le verra dans le chapitre suivant. Les ions H<sup>+</sup> sont ajoutés au liquide filtré par sécrétion dans les tubules proximal et distal et dans le tube collecteur. L'importance de la sécrétion d'ions H<sup>+</sup> dépend de l'acidité du milieu intérieur. En cas d'acidité excessive, la sécrétion d'ions H<sup>+</sup> augmente ; elle diminue en cas contraire.

### ■ La sécrétion de potassium est contrôlée par l'aldostérone

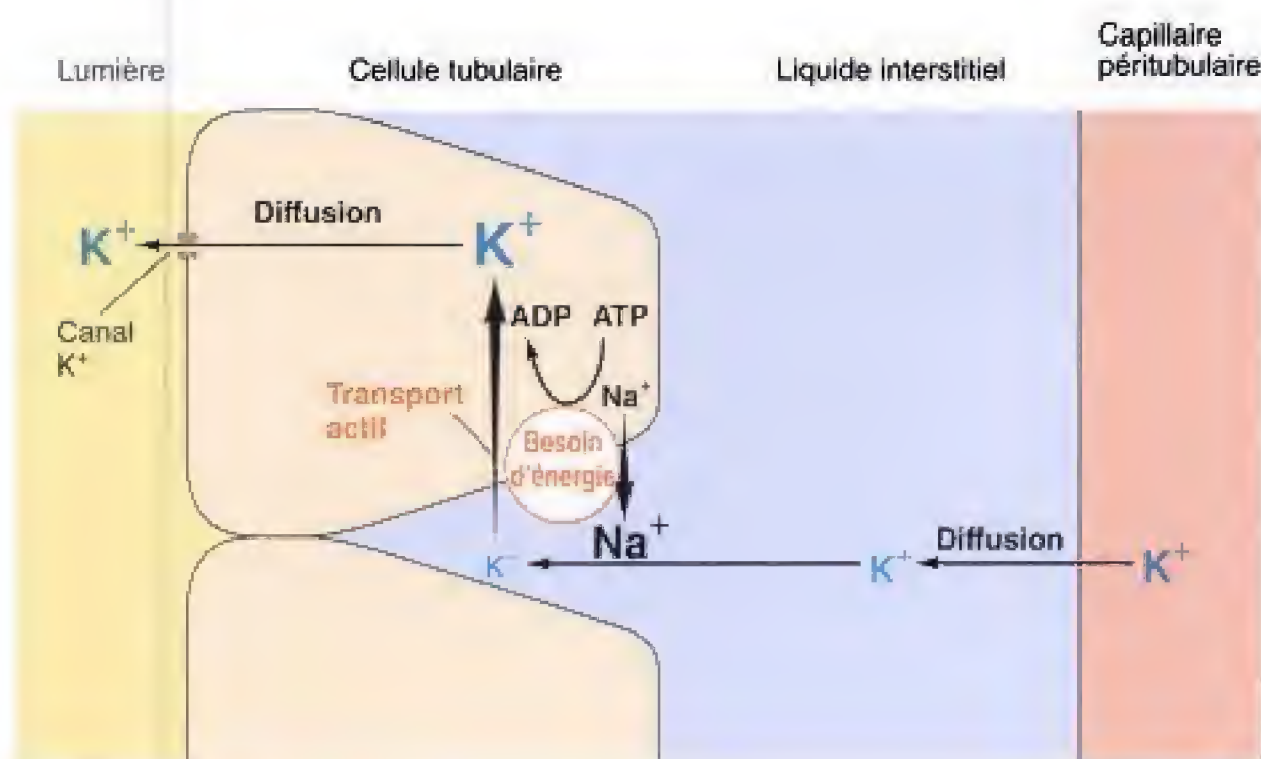
Le potassium est l'exemple d'une substance dont le transfert se fait en sens opposé dans différents segments du tubule ; il est réabsorbé activement dans le tubule proximal et sécrété dans le tubule distal et le tube collecteur. La plupart des ions K<sup>+</sup> sont réabsorbés de façon obligatoire, non contrôlée dans le tubule proximal alors que leur sécrétion plus loin dans le néphron est variable et contrôlée.

En cas de déplétion en K<sup>+</sup>, la sécrétion de K<sup>+</sup> dans le tubule distal est réduite au minimum de sorte que seule est excrétée la petite quantité de K<sup>+</sup> filtré qui a échappé à la réabsorption. De cette façon, le K<sup>+</sup>, qui sans cela aurait été perdu par l'organisme, est conservé dans celui-ci. À l'opposé quand la concentration de K<sup>+</sup> dans le plasma est trop forte, du K<sup>+</sup> est sécrété par le tubule en quantité voulue pour en abaisser la concentration plasmatique jusqu'à sa valeur normale. C'est donc la sécrétion et non pas la filtration ou la réabsorption de K<sup>+</sup> qui fait partie du système de régulation qui maintient à sa valeur normale la concentration plasmatique de K<sup>+</sup>.

### MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION DE K<sup>+</sup>

La sécrétion de K<sup>+</sup> dans le tubule distal et le tube collecteur est couplée à la réabsorption de Na<sup>+</sup> par le fonctionnement de la pompe basolatérale Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> (● figure 13-14). Cette pompe, qui fonctionne en utilisant de l'énergie fournie par l'ATP, chasse Na<sup>+</sup> vers l'espace latéral intercellulaire et fait entrer K<sup>+</sup> depuis ce même espace dans la cellule tubulaire. La forte concentration résultante de K<sup>+</sup> dans la cellule en favorise la diffusion par des canaux K<sup>+</sup> de la membrane apicale vers la lumière tubulaire. Le passage à travers la membrane luminale se fait passivement par les nombreux canaux de celle-ci dans le tubule distal et le tube collecteur. De façon concomitante la pompe basolatérale en transportant K<sup>+</sup> vers la cellule tubulaire tend à abaisser en permanence la concentration de K<sup>+</sup> dans le liquide interstitiel et, par conséquent, à favoriser la diffusion de cet ion hors des capillaires





● FIGURE 13-14

**Sécrétion de l'ion potassium.** La pompe basolatérale transporte simultanément du  $\text{Na}^+$  vers l'espace intercellulaire et  $\text{K}^+$  vers la cellule tubulaire. Dans les régions du tubule qui sécrètent  $\text{K}^+$ , cet ion sort de la cellule par des canaux de la membrane luminale. (Dans les régions du tubule qui ne sécrètent pas de  $\text{K}^+$ , le  $\text{K}^+$  pompé dans la cellule de façon concomitante à la réabsorption de  $\text{Na}^+$  quitte la cellule par des canaux de la membrane basolatérale et est, ainsi, conservé dans l'organisme).

péritubulaires vers le liquide interstitiel. Le potassium, qui quitte ainsi le plasma, est ensuite pompé dans la cellule d'où il diffuse vers la lumière du tubule. De cette façon la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  basolatérale cause la sécrétion de  $\text{K}^+$  vers la lumière du tubule.

La sécrétion de  $\text{K}^+$  étant couplée à la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par le fonctionnement coûteux en énergie de la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , comment se fait-il qu'elle n'ait pas lieu dans toutes les régions du néphron où a lieu cette réabsorption et soit localisée uniquement aux segments distaux de celui-ci ? La réponse tient au siège des canaux  $\text{K}^+$  passifs. Ceux-ci sont concentrés dans la membrane luminale du tubule distal et du tube collecteur ce qui offre une voie de passage à la sécrétion vers la lumière du  $\text{K}^+$  pompé dans la cellule. Dans les autres segments du tubule, les canaux  $\text{K}^+$  sont situés dans la membrane basolatérale si bien que le  $\text{K}^+$  pompé dans la cellule depuis l'espace latéral par la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  y revient par simple diffusion à travers eux. Ce recyclage local de  $\text{K}^+$  permet la réabsorption continue de  $\text{Na}^+$  par la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  sans effet localement sur  $\text{K}^+$ .

### CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION DE $\text{K}^+$

La sécrétion de  $\text{K}^+$  dépend de plusieurs facteurs dont le plus important est l'aldostérone, une hormone qui stimule la sécrétion de  $\text{K}^+$  dans la partie distale du tubule et l'augmentation concomitante de la réabsorption de  $\text{Na}^+$ . L'augmentation de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le plasma stimule directement la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale, ce qui entraîne secondairement la sécrétion accrue de  $\text{K}^+$  et finalement l'excrétion urinaire de plus de  $\text{K}^+$ . À l'inverse la baisse de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le plasma entraîne une moindre sécrétion d'aldostérone et la diminution concomitante de la sécrétion de  $\text{K}^+$  par le tubule rénal.

Il convient de remarquer que l'augmentation de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le plasma stimule directement la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale alors que l'augmentation de la concentration de  $\text{Na}^+$  dans le plasma la stimule par l'intermédiaire du système complexe RAA. La sécrétion d'aldostérone peut donc être stimulée par deux mécanismes différents (● figure 13-15).

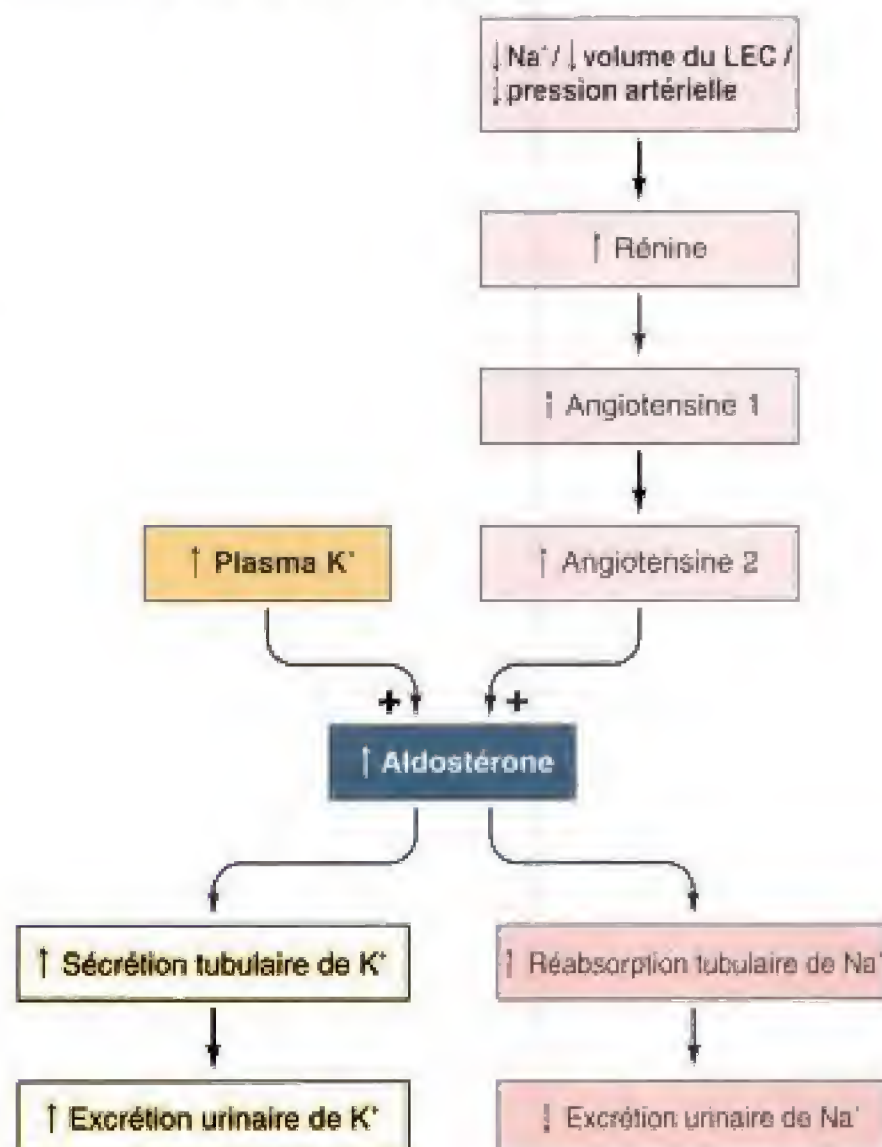
Le contrôle rénal de la concentration de  $\text{K}^+$  est normalement très précis. Ceci est très important car de faibles variations de la concentration plasmatique de  $\text{K}^+$  ont des effets délétères sur l'activité électrique des membranes cellulaires excitables. Par exemple, l'augmentation de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le LEC augmente l'excitabilité cardiaque ce qui peut être cause de troubles du rythme mortels.

### La sécrétion d'anions et de cations organiques contribue efficacement à l'élimination hors de l'organisme de substances étrangères

Les cellules du tubule proximal contiennent des transporteurs pour la sécrétion d'anions et d'autres pour celle de cations organiques.

● FIGURE 13-15

Double contrôle par  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  de la sécrétion d'aldostérone.





## RÔLES DU SYSTÈME DE SÉCRÉTION D'IONS ORGANIQUES

Ces systèmes ont deux rôles importants. Premièrement, ils ajoutent une certaine quantité d'un ion organique particulier à la quantité filtrée déjà présente dans le liquide tubulaire et en favorisent donc l'excrétion. Parmi les ions organiques excrétés, il y a certains messagers chimiques présents dans le sang comme les prostaglandines, l'histamine et la noradrénaline qui, ayant rempli leur rôle, doivent être éliminés rapidement afin que leurs effets ne soient pas anormalement durables.

Deuxièmement, la sécrétion par le tubule proximal d'ions organiques est importante pour l'élimination hors de l'organisme de nombreuses substances étrangères. Le système est capable de sécréter un grand nombre d'ions organiques différents, aussi bien endogènes (produits dans l'organisme) qu'exogènes (étrangers à l'organisme) véhiculés par le sang. Cette absence de sélectivité accélère l'élimination de nombreuses substances organiques exogènes y compris des additifs alimentaires, des polluants de l'environnement (comme des pesticides), des médicaments et d'autres substances organiques sans valeur nutritive qui auraient pénétré dans l'organisme.

L'excrétion des substances étrangères n'est pas soumise à un dispositif de contrôle et les transporteurs n'arrivent pas à augmenter leur activité sécrétoire en présence d'une quantité excessive de ces ions organiques.

De nombreux médicaments, par exemple la pénicilline et les anti-inflammatoires non spécifiques (AINS), sont éliminés hors de l'organisme par le système de sécrétion des ions organiques du tubule proximal. Afin que la concentration de ces drogues reste à une valeur efficace il faut les administrer de façon répétée de façon à tenir compte de leur élimination rapide.

## RÉSUMÉ DES PROCESSUS DE SÉCRÉTION ET DE RÉABSORPTION

La discussion des processus de sécrétion et de réabsorption dans les parties proximales et distales du tubule est terminée. Ces transports de substance sont résumés dans le **▲ tableau 13-3**. En gros, l'essentiel de la réabsorption a lieu dans le tubule proximal qui ramène de façon incontrôlée dans le sang beaucoup de l'eau et des substances dissoutes nécessaires qui ont été filtrées. Le tubule proximal est aussi le principal site de sécrétion sauf pour le  $K^+$ . Le tubule distal et le tube collecteur déterminent la quantité d'eau,  $Na^+$ ,  $K^+$  et  $H^+$  excrétée dans l'urine et éliminée de l'organisme. Ils le font en ajustant avec précision la quantité d' $H_2O$  et de  $Na^+$  réabsorbée et celle de  $K^+$  et  $H^+$  sécrétée. Ces activités des segments distaux du néphron sont contrôlées en fonction des besoins de l'organisme. Les déchets inutiles filtrés restent dans le liquide tubulaire pour être éliminés dans l'urine avec des substances qui ne sont pas des déchets mais dont une quantité excessive a été filtrée ou sécrétée et n'a pas été réabsorbée.

Nous allons maintenant nous intéresser au résultat final des processus rénaux de base, c'est-à-dire à ce qui reste dans le tubule pour être éliminé dans l'urine et dont, par conséquent, le plasma a été débarrassé.

## EXCRÉTION DE L'URINE ET CLAIRANCE PLASMATIQUE

Normalement, sur les 125 ml/min de filtrat glomérulaire, 124 sont réabsorbés de sorte que la quantité d'urine définitive est de

**▲ TABLEAU 13-3**

Résumé des transports dans les segments proximal et distal du néphron

| TUBULE PROXIMAL                                                                                              |                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Réabsorption                                                                                                 | Sécrétion                                                                                     |
| Sodium ; réabsorption active sans contrôle de 67 % du sodium filtré, $Cl^-$ suit passivement                 | Sécrétion variable d' $H^+$ en fonction de l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme |
| Glucose et acides aminés ; réabsorption sans contrôle par un transport actif secondaire                      | Sécrétion non contrôlée d'ions organiques                                                     |
| $PO_4^{3-}$ et autres électrolytes ; réabsorption contrôlée d'un pourcentage variable de la quantité filtrée |                                                                                               |
| $H_2O$ ; réabsorption obligatoire par osmose de 65 % de l'eau filtrée                                        |                                                                                               |
| Urée ; réabsorption non contrôlée de 50 % de la quantité filtrée                                             |                                                                                               |
| $K^+$ ; réabsorption presque complète non contrôlée                                                          |                                                                                               |
| TUBULE DISTAL ET TUBE COLLECTEUR                                                                             |                                                                                               |
| Réabsorption                                                                                                 | Sécrétion                                                                                     |
| Réabsorption variable de $Na^+$ sous le contrôle de l'aldostérone ; $Cl^-$ suit                              | Sécrétion variable d' $H^+$ en fonction de l'état de l'équilibre acido-basique de l'organisme |
| Réabsorption variable d' $H_2O$ sous le contrôle de l'hormone antidiurétique (vasopressine)                  | Sécrétion variable de $K^+$ dépendant de l'aldostérone                                        |

1 ml/min. Il y a donc excrétion d'environ 1,5 l d'urine par jour, chiffre à comparer aux 180 litres quotidiens de filtrat glomérulaire.

L'urine contient de grandes quantités de produits de déchet divers et des quantités variables de substances à élimination contrôlée dont le surplus est passé dans l'urine. Les substances utiles sont réabsorbées et conservées de sorte qu'il n'y en a pas dans l'urine.

Une modification relativement faible de la quantité de filtrat réabsorbé peut entraîner un changement important du volume d'urine définitive. Par exemple, la réduction d'à peine 1 % de la quantité réabsorbée, la faisant passer de 124 à 123 ml/min, entraîne le doublement de l'excrétion d'urine qui passe de 1 à 2 ml/min.



---

## ■ La clairance rénale est le volume de plasma débarrassé d'une substance particulière par minute

---

Par comparaison avec le plasma qui arrive dans les reins par l'artère rénale, le plasma qui en sort par les veines rénales manque des substances qui ont été laissées en arrière pour être éliminées dans l'urine. En excréant une substance, les reins débarrassent de cette substance le plasma qui les traverse. La **clairance plasmatique rénale** d'une substance est, par définition, le volume de plasma totalement débarrassé de cette substance par minute<sup>2</sup>. Il ne s'agit pas de la *quantité de substance* retirée du plasma mais du *volume de plasma* dans lequel elle était contenue. La clairance d'une substance est un critère plus utile en pratique que son excrétion urinaire ; il est en effet plus important de connaître l'effet de l'excrétion urinaire sur les substances contenues dans les liquides de l'organisme que de savoir le volume et la composition des urines rejetées. La clairance plasmatique est une façon d'exprimer et de comparer l'efficacité avec laquelle le rein soustrait différentes substances aux liquides du milieu intérieur.

---

## ■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et n'est ni réabsorbée ni sécrétée est égale au DFG

---

Soit une substance X qui est filtrée librement dans le glomérule mais n'est ni réabsorbée, ni sécrétée. Si le filtrat glomérulaire est de 125 ml/min, toute la substance X contenue dans ces 125 ml reste dans le tubule et est excrétée. Chaque minute, 125 ml de plasma sont donc débarrassés de la substance X (● figure 13-16a). (Des 125 ml/min du filtrat, 124 ml/min reviennent dans le plasma sans substance X du fait de la réabsorption et le ml/min perdu dans l'urine est en fin de compte remplacé par de l'eau ingérée ne contenant pas la substance X. Ainsi 125 ml/min de plasma dépourvu de substance X sont revenus dans le plasma ce qui correspond aux 125 ml de plasma qui ont été débarrassés de la substance X chaque minute).

Il n'y a pas de substance endogène ayant exactement le même comportement que la substance X. Toutes les substances naturelles contenues dans le plasma, même les déchets, sont réabsorbées ou sécrétées dans une certaine mesure. Cependant

l'inuline (ne pas confondre avec l'insuline), un glucide exogène anodin existant dans l'ail et l'oignon, est filtrée librement et n'est ni réabsorbée ni sécrétée ; c'est donc la substance X idéale. L'inuline peut être injectée et sa clairance plasmatique est utilisée en pratique pour évaluer le DFG puisque le plasma regagne chaque minute un volume de liquide ne contenant pas d'inuline et égal au DFG ce qui équivaut bien au volume de plasma débarrassé d'inuline par minute.

---

## ■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et réabsorbée mais n'est pas sécrétée est toujours inférieure au DFG

---

Soit une substance filtrée dont une partie ou la totalité est réabsorbée et revient dans le plasma. Le volume de plasma débarrassé de cette substance par minute — la clairance rénale de la substance — est évidemment inférieur au DFG. Par exemple, la clairance du glucose est nulle normalement. En effet, tout le glucose filtré est réabsorbé de sorte que tout se passe comme si du glucose n'avait jamais quitté le plasma (● figure 13-16b).

Dans le cas d'une substance filtrée dont une partie revient dans le plasma par réabsorption, le volume de plasma effectivement débarrassé de la substance est évidemment inférieur au DFG. Dans le cas de l'urée dont environ 50 % est réabsorbé, le volume de plasma débarrassé de l'urée par minute est la moitié du DFG soit 62,5 ml/min (● figure 13-16c).

---

## ■ La clairance rénale d'une substance qui est filtrée et sécrétée mais qui n'est pas réabsorbée est toujours supérieure au DFG

---

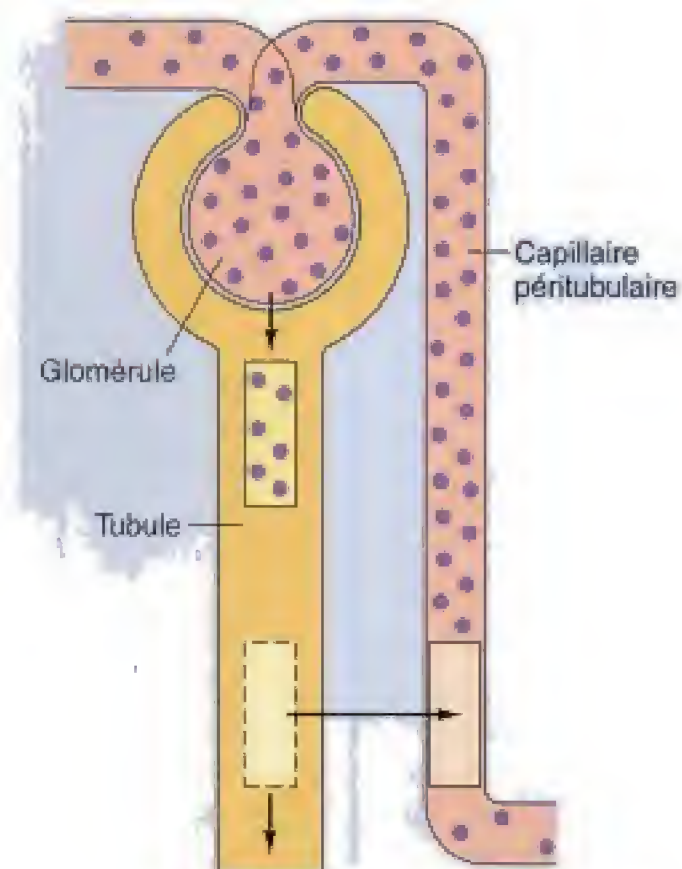
La sécrétion tubulaire augmente l'efficacité avec laquelle le rein retire une substance du plasma. Vingt pour cent seulement du plasma entrant dans les reins sont filtrés, les 80 % restants gagnent les capillaires péri-tubulaires sans avoir été filtrés. La sécrétion est le seul moyen qu'ont les reins pour soustraire au plasma une substance qui a échappé à la filtration avant qu'il ne regagne la circulation générale. Un exemple est celui de H<sup>+</sup>. Sont débarrassés d'ions H<sup>+</sup> non seulement le plasma filtré contenant des ions H<sup>+</sup> non réabsorbés mais aussi le plasma d'où proviennent les ions H<sup>+</sup> sécrétés. Par exemple si la quantité d'ions H<sup>+</sup> sécrétés est équivalente à celle présente dans 25 ml de plasma, la clairance des ions H<sup>+</sup> est de 150 ml/min si le DFG est égal à 125 ml/min. En effet chaque minute 125 ml de plasma perdent leurs ions H<sup>+</sup> par filtration et 25 ml les perdent par sécrétion. La clairance d'une substance sécrétée et non réabsorbée est toujours plus grande que le DFG (● figure 13-16d).

Alors que l'inuline est utilisée en pratique pour mesurer le DFG, la clairance rénale d'une autre substance organique exogène, l'acide para-aminohippurique (PAH) est utilisable pour mesurer le débit plasmatique rénal. Comme l'inuline, le PAH est filtré librement et n'est pas réabsorbé, mais tout le PAH contenu dans le plasma qui a échappé à la filtration et circule dans les capillaires péri-tubulaires est sécrété par le système de transport des anions organiques du tubule proximal. Au total le PAH est enlevé de tout le plasma qui parcourt la circulation rénale, à la fois de la portion filtrée et réabsorbée sans le PAH et de la portion non filtrée et privée de PAH par la sécrétion tubulaire. Comme tout le plasma traversant les reins est débarrassé de PAH, la clai-

---

<sup>2</sup> La clairance est un concept abstrait. Quand une substance particulière est excrétée dans l'urine, sa concentration plasmatique ne devient pas nulle mais baisse uniformément du fait de l'importance des mélanges qui se produisent dans le plasma circulant. La clairance est donc le volume hypothétique de plasma qui aurait contenu la quantité totale de substance excrétée en une minute et en aurait été totalement débarrassé.

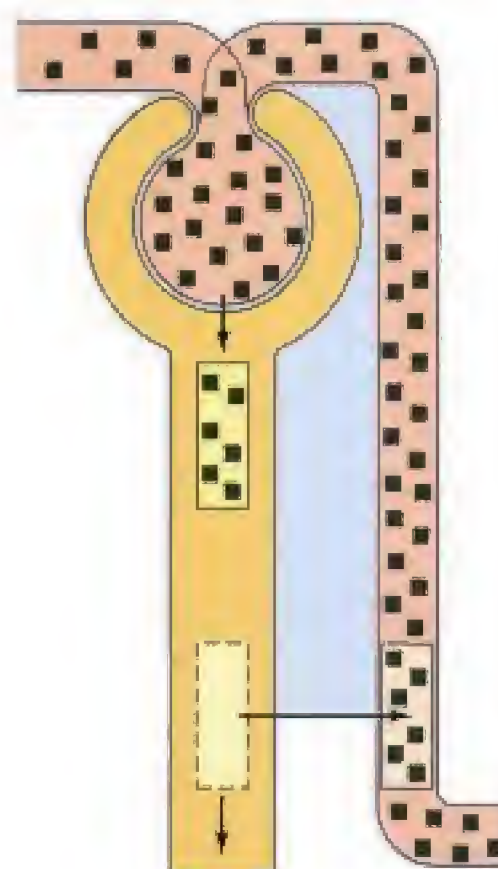




Dans l'urine

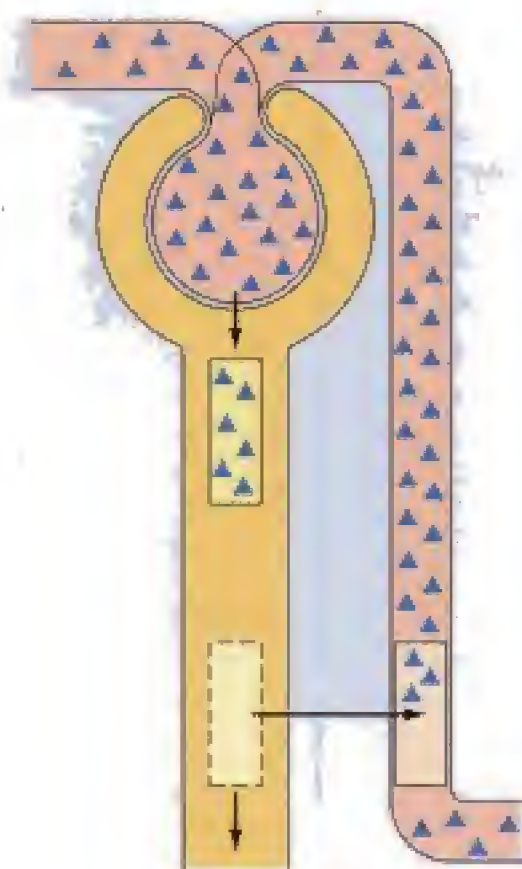
Dans le cas d'une substance filtrée mais non réabsorbée ou sécrétée, comme l'inuline, tout le plasma en est débarrassé.

(a)



Dans le cas d'une substance filtrée, non sécrétée et totalement réabsorbée, comme le glucose, le plasma filtré n'en est nullement débarrassé.

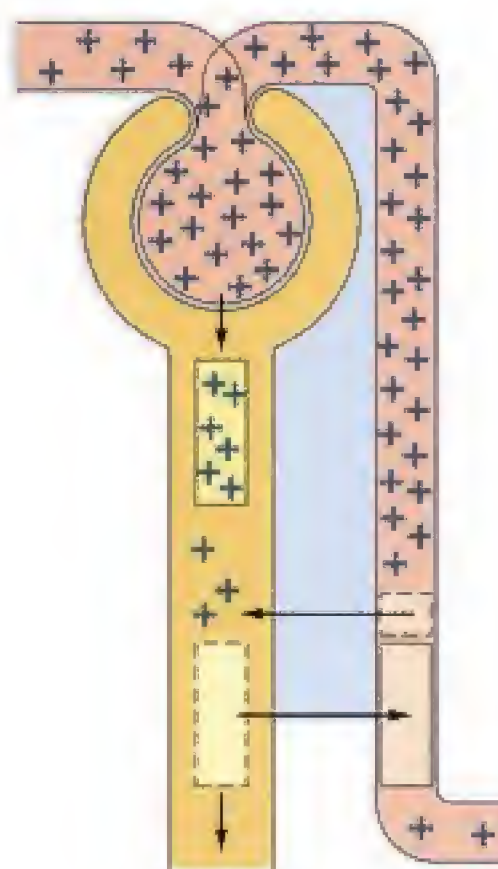
(b)



▲ ▲

Pour une substance filtrée, non sécrétée et partiellement réabsorbée, comme l'urée, le plasma filtré en est incomplètement débarrassé.

(c)



+++

Dans le cas d'une substance filtrée et sécrétée mais non réabsorbée, comme l'ion hydrogène, tout le plasma filtré en est débarrassé et la fraction du plasma non filtré des capillaires péri-tubulaires qui a fourni la substance sécrétée en est lui aussi débarrassé.

(d)

● FIGURE 13-16

Modalités de la clairance rénale de diverses substances



rance du PAH est une estimation raisonnable du débit plasmatique rénal. Typiquement, le débit plasmatique rénal est de 625 ml/min et le débit sanguin rénal (plasma et globules rouges) est égal à 1 140 ml/min soit plus de 20 % du débit cardiaque.

### FRACTION FILTRÉE

Quand on connaît la clairance du PAH (débit plasmatique rénal) et celle de l'inuline (DFG) on peut calculer aisément la fraction filtrée qui est le pourcentage de plasma circulant dans les glomérules qui gagne les tubules par filtration :

$$\begin{aligned} \text{Fraction Filtrée} &= \frac{\text{DFG (clairance de l'inuline)}}{\text{Débit plasmatique rénal (clairance du PAH)}} \\ &= \frac{125 \text{ ml/min}}{625 \text{ ml/min}} = 20\% \end{aligned}$$

Typiquement, 20 % du plasma qui entre dans les glomérules est filtré.

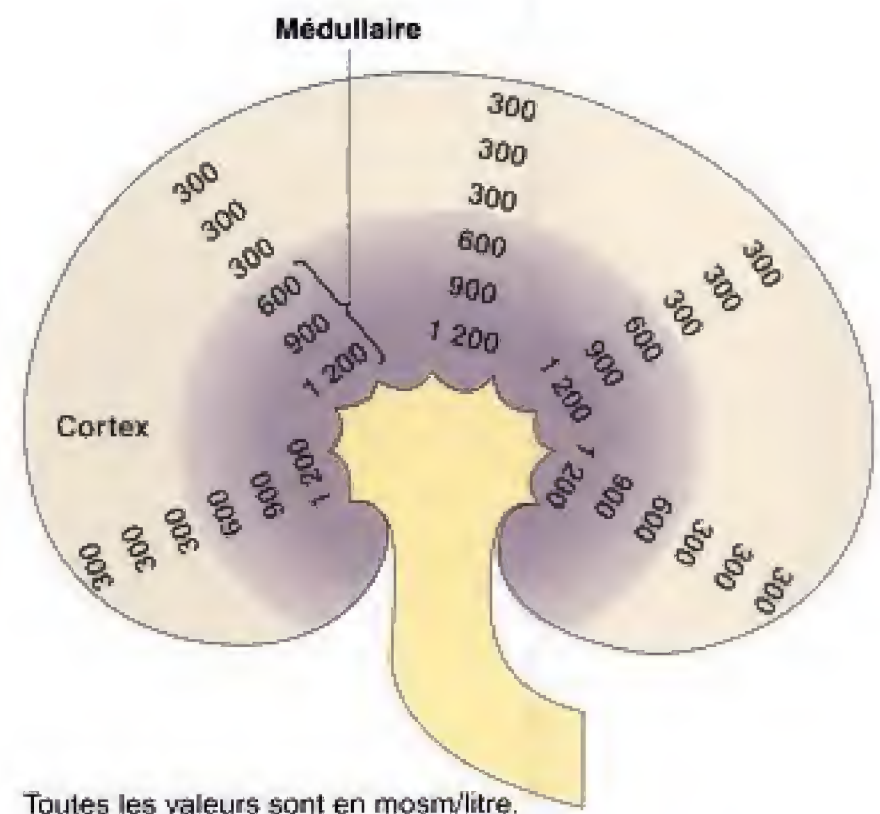
### ■ La concentration de l'urine excrétée par les reins dépend du degré d'hydratation de l'organisme

Après avoir exposé le sort dans les reins des substances dissoutes dans le plasma, il convient de s'intéresser à celui de  $H_2O$ . L'osmolarité du LEC (concentration en substances dissoutes) dépend des quantités respectives d' $H_2O$  et de substances dissoutes. Quand l'équilibre hydro-électrolytique est normal, les liquides de l'organisme sont **isotoniques** à l'osmolarité de 300 milliosmoles/litre (cf. p. 55 et p. A-8). S'il y a trop de  $H_2O$  par rapport aux substances dissoutes, les liquides de l'organisme sont **hypotoniques** à une osmolarité inférieure à 300 mosm/litre. Dans le cas contraire de déficit en eau, les liquides de l'organisme sont trop concentrés, **hypertoniques**, et leur osmolarité est supérieure à 300 mosm/litre.

Sachant que la force motrice pour la réabsorption de l'eau sur toute la longueur du tubule rénal est la différence de pression osmotique entre la lumière du tubule et le liquide interstitiel alentour, on pourrait penser que l'urine a toujours la même concentration (osmolarité) que le LEC. Il en serait ainsi si l'osmolarité du liquide interstitiel périrubulaire était la même que celle des autres liquides de l'organisme. En pareil cas, la réabsorption de l'eau aurait lieu jusqu'à ce qu'il y ait équilibre osmotique entre le liquide contenu dans les tubules et le liquide interstitiel et il serait impossible de conserver  $H_2O$  en cas d'hypertonie et d'éliminer un excès d' $H_2O$  en cas d'hypotonie.

Il y a heureusement un **gradient osmotique** dans la médullaire rénale. La concentration du liquide interstitiel augmente progressivement de 300 mosm/litre à la jonction du cortex et de la médullaire jusqu'à 1 200 mosm/litre à l'extrémité de la pyramide médullaire au contact du bassinnet humain (● figure 13-17).

C'est grâce à ce gradient osmotique que les reins sont capables par un mécanisme décrit plus loin d'excréter de l'urine dont l'osmolarité varie de 100 à 1 200 mosm/litre selon l'état d'hydratation de l'organisme. En cas d'équilibre hydrique parfait, il y a formation d'1 ml/min d'urine isotonique. Quand il y a hyperhydratation (excès d' $H_2O$ ) de l'organisme, les reins peuvent produire un grand volume d'urine (jusqu'à 25 ml/min) diluée, hypotonique (100 mosm/litre). À l'opposé quand il y a déshydratation (manque d' $H_2O$ ) de l'organisme, les reins sont



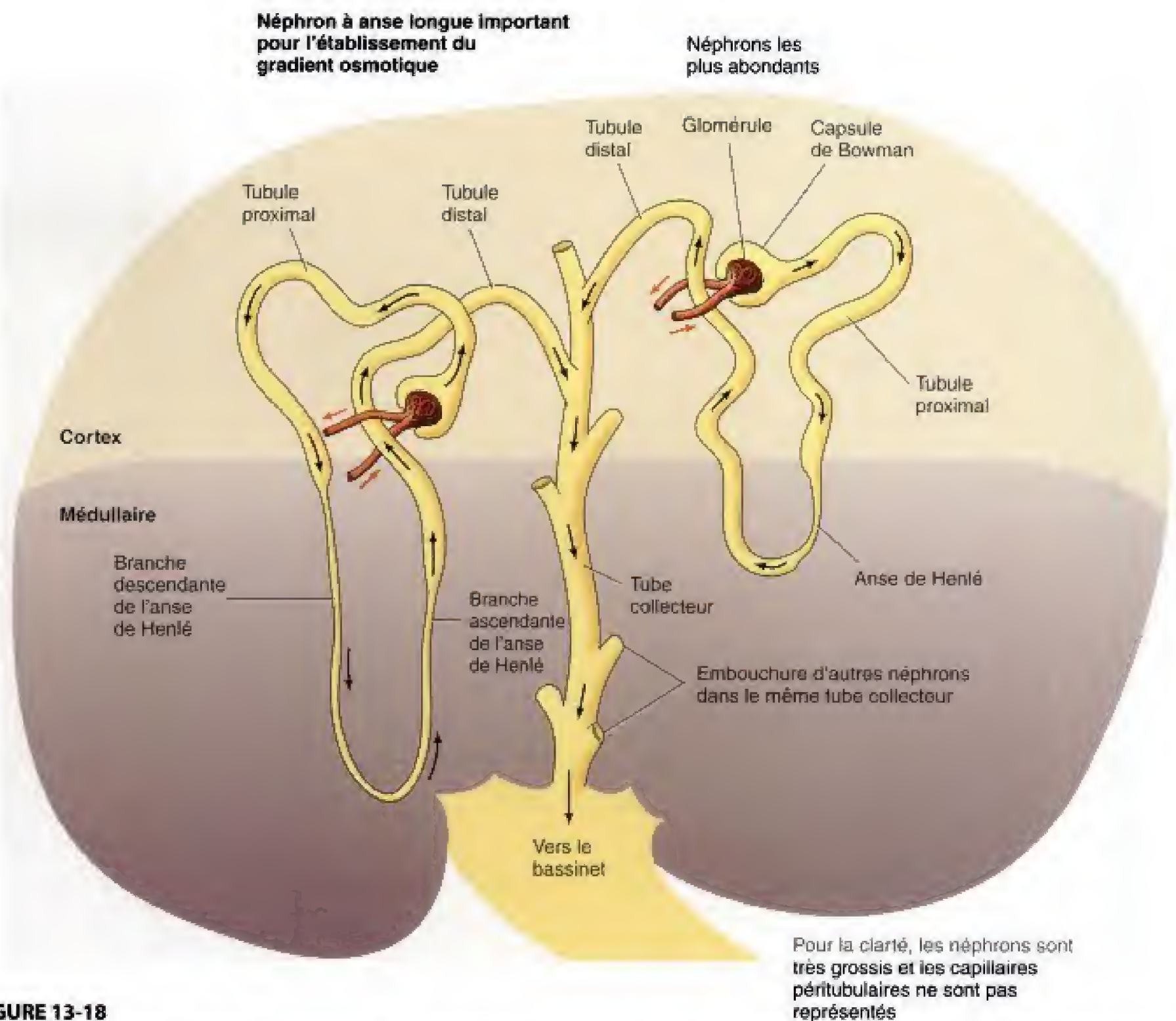
● FIGURE 13-17

**Gradient osmotique dans la médullaire du rein.** Représentation schématisée d'un rein tourné de 90° à partir de sa position normale chez un sujet debout afin de mieux montrer l'orientation du gradient osmotique cortico-médullaire. Le liquide interstitiel du cortex est isotonique à 300 mosm/litre, mais l'osmolarité du liquide interstitiel de la médullaire augmente de 300 mosm/litre à la frontière du cortex jusqu'à 1 200 mosm/litre au sommet des pyramides au contact du bassinnet.

capables de produire un volume réduit (jusqu'à 0,3 ml/min) d'urine concentrée, hypertonique (jusqu'à 1 200 mosm/litre), conservant ainsi  $H_2O$  dans l'organisme.

C'est l'arrangement anatomique unique et les interactions fonctionnelles complexes des divers constituants des néphrons dans la médullaire qui sont responsables de l'établissement et de l'exploitation du gradient osmotique. L'anse de Henlé de la plupart des néphrons ne s'enfonce pas profondément dans la médullaire ; celle de 20 % des néphrons est longue et plonge dans toute la profondeur de la médullaire de sorte que l'extrémité de l'anse soit proche du bassinnet (● figure 13-18). Le débit du liquide tubulaire se fait à contre-courant car il a lieu en sens opposé dans les deux branches de l'anse qui sont parallèles et très proches l'une de l'autre. En plus le tube collecteur, dans lequel débouchent les deux variétés de néphrons, descend dans la médullaire dans son trajet vers le bassinnet. Cette disposition anatomique, couplée aux particularités des systèmes de transport et de la perméabilité des différents segments du néphron, a un rôle essentiel dans la production d'urine de concentration variable selon le besoin de conservation ou d'élimination d'eau. En bref, les longues anses de Henlé sont responsables de l'établissement du gradient osmotique et le tube collecteur tire parti du gradient en association avec l'hormone antidiurétique pour produire une urine plus ou moins concentrée. Cette organisation fonctionnelle





● **FIGURE 13-18**

Représentation schématique des deux types de néphron. Remarquer que l'anse de Henlé des néphrons à anse longue s'enfonce profondément dans la médulla.

est le mécanisme de contre-courant médullaire étudié en détail ci-dessous.

### ■ Le gradient osmotique médullaire est établi par le mécanisme du contre-courant

Il faut suivre le filtrat le long d'un néphron à anse longue pour comprendre le rôle de celle-ci dans l'établissement du gradient osmotique. Dès la formation du filtrat, la réabsorption obligatoire d' $H_2O$  commence dans le tubule proximal du fait de la réabsorption active de  $Na^+$ . De ce fait, à l'extrémité du tubule proximal, 65 % du filtrat glomérulaire a été réabsorbé et l'osmolarité des 35 % restants est toujours la même que celle des liquides de l'organisme de sorte que le liquide arrivant dans l'anse de Henlé est

encore isotonique. Environ 15 % de l'eau filtrée vont être réabsorbés obligatoirement dans l'anse de Henlé à l'occasion de la constitution et de l'entretien du gradient osmotique et l'osmolarité du liquide tubulaire est modifiée pendant ce processus.

### PROPRIÉTÉS DES BRANCHES DESCENDANTE ET ASCENDANTE DE L'ANSE DE HENLÉ

Les différences fonctionnelles entre le segment descendant d'une anse de Henlé longue (dans laquelle le liquide coule vers la profondeur de la médulla) et le segment ascendant (dans lequel le liquide remonte dans la médulla vers le tubule distal) sont la base même de la constitution du gradient osmotique du liquide interstitiel de la médulla.

Le segment descendant :



1. est très perméable à  $H_2O$ ,
2. ne réabsorbe pas activement  $Na^+$  (c'est le seul segment de néphron qui ne réabsorbe pas de  $Na^+$ ).

*Le segment ascendant :*

1. transporte activement  $NaCl$  hors de la lumière tubulaire vers le liquide interstitiel,
2. est toujours imperméable à  $H_2O$  de sorte que le sel quitte le liquide tubulaire sans entraîner  $H_2O$  à sa suite.

### MÉCANISME MULTIPLICATEUR DU CONTRE-COURANT

Le débit à contre-courant et la proximité des deux branches de l'anse sont à l'origine d'interactions entre celles-ci. Le débit est bien entendu continu dans l'anse, mais pour faciliter la compréhension, on peut le décomposer en étapes successives, un peu comme on le ferait en projetant un dessin animé au ralenti de façon à en examiner les images une par une.

- *État initial* (● figure 13-19a). Avant la constitution du gradient osmotique, l'osmolarité du liquide interstitiel médullaire est de 300 mosm/litre comme celle des autres liquides de l'organisme.
- *Première étape* (● figure 13-19b). La pompe  $Na^+$  de la branche ascendante est responsable du transport actif de  $NaCl$  hors du tubule (extrusion) jusqu'à ce que l'osmolarité du liquide interstitiel voisin dépasse de 200 mosm/litre celle du liquide contenu dans cette branche. L'extrusion de sel par la pompe du segment ascendant rend le liquide interstitiel hypertonique.  $H_2O$  ne peut pas sortir par osmose de la branche ascendante puisqu'elle est imperméable à l'eau. Par contre  $H_2O$  diffuse de la branche descendante vers le liquide interstitiel ; en effet le liquide qui vient du tubule proximal étant isotonique, et le segment descendant étant perméable à  $H_2O$ , il y a diffusion passive par osmose hors du segment descendant jusqu'à l'égalisation de l'osmolarité du liquide interstitiel et du liquide contenu dans le segment. Le liquide tubulaire devient donc hypertonique dès son entrée dans l'anse car il a perdu de l' $H_2O$ . À l'équilibre, l'osmolarité du liquide est de 200 mosm/litre dans la branche ascendante de l'anse et de 400 mosm/litre dans le liquide interstitiel et dans le segment descendant de l'anse.
- *Deuxième étape* (● figure 13-19c). Faisons avancer la colonne de liquide contenue dans l'anse de Henlé. Du liquide d'osmolarité égale à 200 mosm/litre quitte l'extrémité du segment ascendant et entre dans le tubule distal tandis que du liquide d'osmolarité égale à 300 mosm/litre entre dans le segment descendant en provenance du tubule proximal. En même temps, du liquide d'osmolarité égale à 400 mosm/litre venant de la branche descendante franchit le « virage » de l'anse, gagne la branche ascendante et fait face à du liquide de même osmolarité dans la branche descendante. Il faut noter que la différence d'osmolarité de 200 mosm/litre a été perdue à la base et à la pointe de l'anse.
- *Troisième étape* (● figure 13-19d). Le pompage de  $Na^+$  par la branche ascendante reprend et transporte du  $NaCl$  tandis que  $H_2O$  diffuse hors du segment descendant jusqu'au rétablissement d'une différence osmotique de 200 mosm/litre entre le segment ascendant, d'une part, le liquide interstitiel et le segment descendant d'autre part, et ceci à chaque niveau transversal de la médulla. Il faut bien comprendre que la concentration du liquide augmente progressivement dans la branche descendante et diminue dans la branche ascendante.

- *Quatrième étape* (● figure 13-19e). Avec une nouvelle avancée du liquide tubulaire, la différence de concentration de 200 mosm/litre est à nouveau abolie à tous les niveaux.
- *Cinquième étape* (● figure 13-19f). À chaque niveau transversal de la médulla la différence osmotique de 200 mosm/litre est rétablie du fait du pompage de  $Na^+$  hors du segment ascendant et de la diffusion d' $H_2O$  hors du segment descendant.
- *Sixième étape et suite* (● figure 13-19g). Avec une nouvelle avancée du liquide et la poursuite de ce processus à étapes, le liquide de la branche descendante devient de plus en plus hypertonique jusqu'à atteindre l'osmolarité maximale de 1 200 mosm/litre à l'extrémité de celle-ci, soit quatre fois celle des liquides de l'organisme. Comme il y a toujours équilibre entre le liquide interstitiel et celui de la branche descendante, un gradient de concentration allant de 300 à 1 200 mosm/litre est établi dans le liquide interstitiel. Inversement l'osmolarité du liquide contenu dans le segment ascendant diminue du fait de l'expulsion de sel que l'eau ne peut pas suivre. De fait, le liquide devient même hypotonique à la sortie du segment ascendant et à l'entrée dans le tubule distal son osmolarité est de 100 mosm/litre, soit le tiers de celle des liquides de l'organisme.

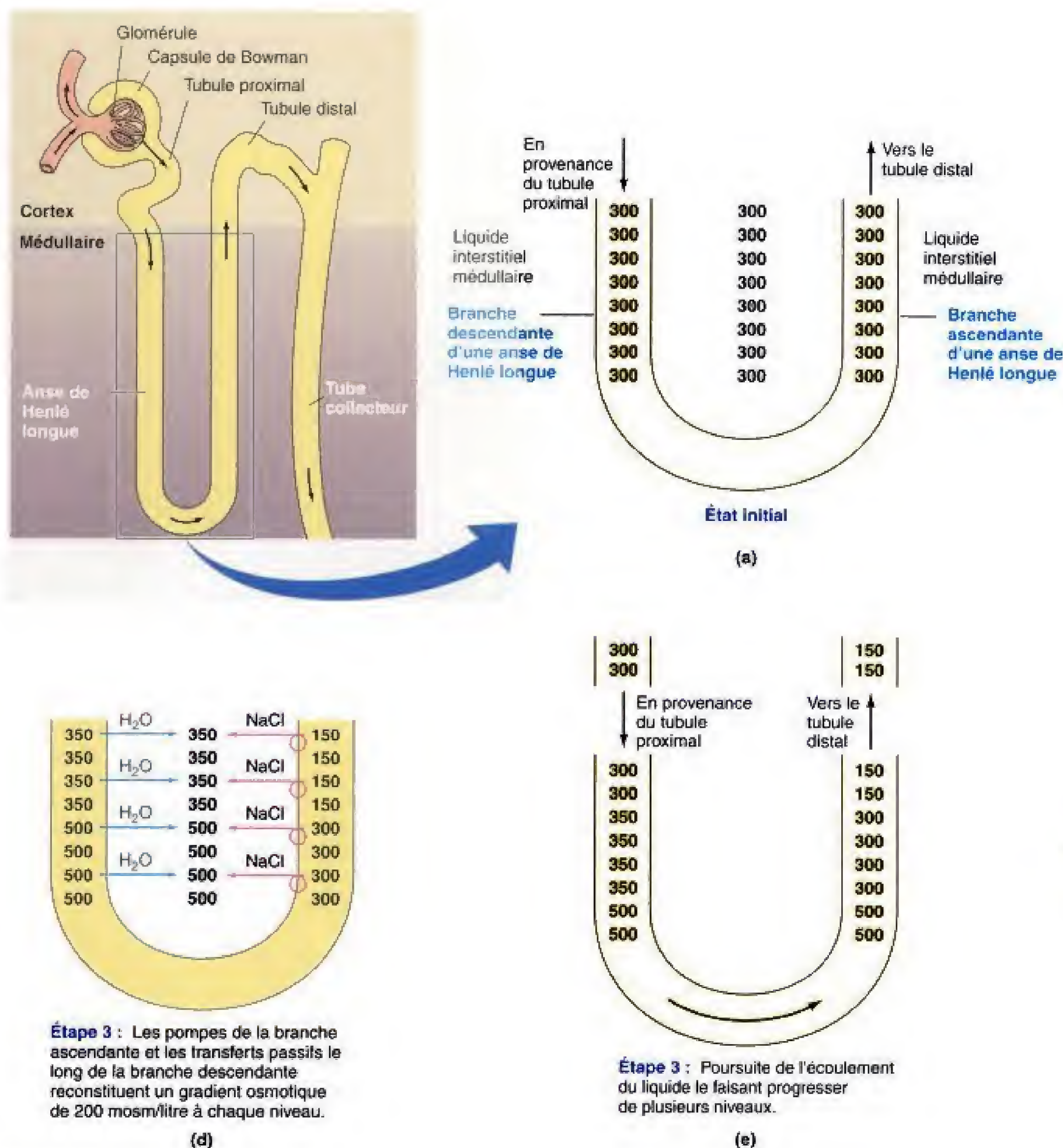
Il faut bien comprendre que, à chaque niveau transversal de la médulla, il y a une différence d'osmolarité de 200 mosm/litre seulement entre la branche ascendante et le liquide interstitiel, mais qu'il y a un gradient osmotique beaucoup plus important entre la base et le sommet de la médulla. Alors même que la pompe du segment ascendant ne crée qu'une différence de 200 mosm/litre à chaque niveau transversal, cet effet est multiplié par le contre-courant dans l'anse de Henlé au point de créer un gradient longitudinal beaucoup plus important. Ce mécanisme de concentration dû à l'anse de Henlé porte le nom d'effet multiplicateur du contre-courant.

Cet effet multiplicateur a été décrit jusqu'ici comme une suite discontinue d'instantanés de façon à en faciliter la compréhension. Il faut cependant réaliser que le gradient osmotique médullaire, une fois établi, est invariable à cause de l'écoulement continu de liquide dans le tubule, du transport actif de  $Na^+$  par le segment ascendant de l'anse et des transports passifs du segment descendant.

### EFFET BÉNÉFIQUE DU CONTRE-COURANT MULTIPLICATEUR

À première vue ce qui arrive au liquide tubulaire dans l'anse de Henlé pourrait sembler futile. Le liquide isotonique qui entre dans l'anse devient de plus en plus concentré en parcourant le segment descendant pour être dilué progressivement en remontant dans le segment ascendant pour finalement sortir de celui-ci avec une osmolarité de 100 mosm/litre. Quelle est la raison de ce quadruplement de concentration suivi, après le virage au sommet de l'anse, de dilution progressive amenant la concentration au tiers de ce qu'elle était à l'entrée dans l'anse ? L'intérêt d'un tel mécanisme est double. Premièrement, il crée un gradient longitudinal de concentration dans la médulla et ce gradient est mis à profit par le tube collecteur de sorte que l'excrétion d'urine plus concentrée que les liquides de l'organisme est possible. Deuxièmement, le fait que le liquide entrant dans les segments distaux du néphron est hypotonique rend possible l'excrétion d'urine plus diluée que les liquides de l'organisme. Voyons comment.





● FIGURE 13-19

Mécanisme multiplicateur à contre-courant

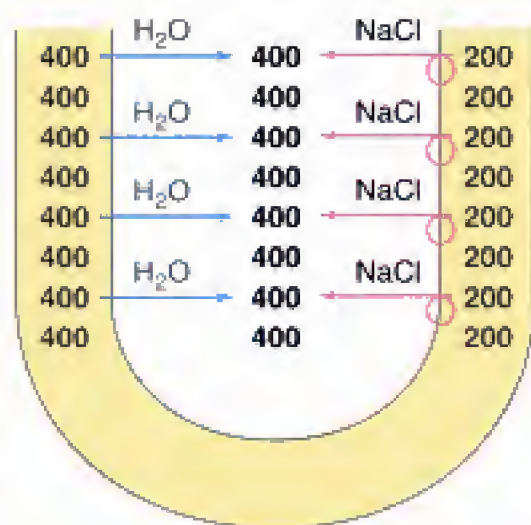
### ■ C'est dans les segments terminaux du néphron qu'a lieu la réabsorption ajustable d' $H_2O$ dépendant de l'hormone antidiurétique

Par suite de la réabsorption obligatoire de 65 % de l'eau filtrée dans le tubule proximal et de 15 % dans le segment ascendant de l'anse de Henlé, il reste dans la lumière 20 % de l'eau filtrée qui est l'objet de réabsorption sous contrôle hormonal dans le tubule

contourné distal et le tube collecteur. Il s'agit encore d'un volume important d'eau susceptible d'être réabsorbée ; 20 % du DFG de 180 litres/jour = 36 litres/jour dont le degré de réabsorption dépend de l'état d'hydratation de l'organisme. Ce volume correspond à environ 13 fois le volume de plasma circulant.

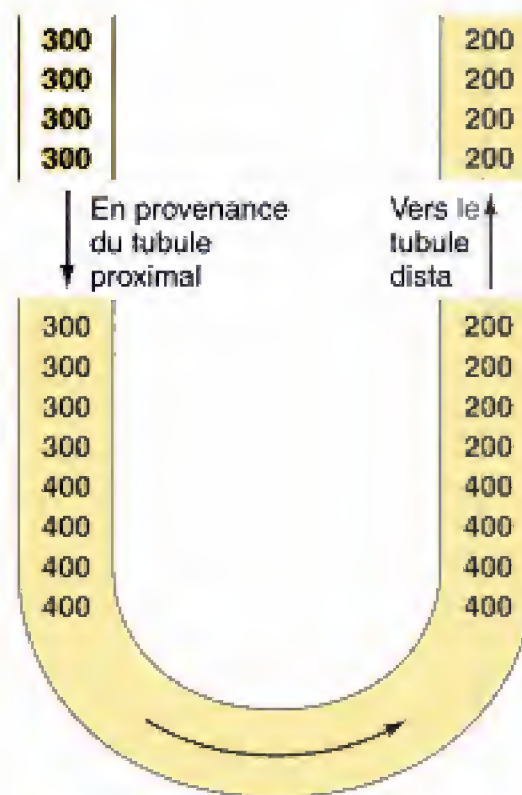
Le liquide quittant l'anse de Henlé et entrant dans le tube contourné distal est hypotonique (100 mosm/litre) par rapport au liquide interstitiel du cortex (300 mosm/litre) dans lequel est situé le tube contourné distal. Celui-ci débouche dans le tube





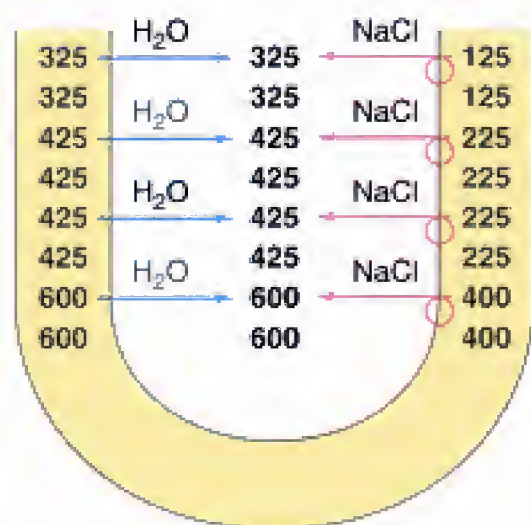
**Étape 1 :** Mise en route des pompes. Constitution d'un gradient de 200 mosm/litre à chaque niveau.

(b)



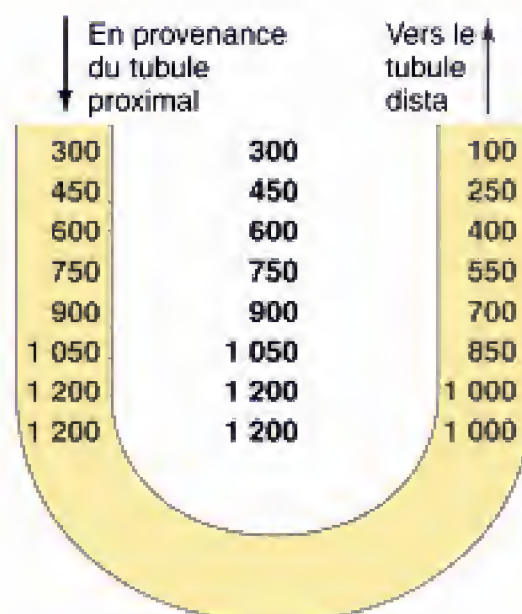
**Étape 2 :** Écoulement du liquide le faisant progresser de plusieurs niveaux.

(c)



**Étape 5 :** Le gradient osmotique de 200 mosm/litre est reconstitué à chaque niveau.

(f)



**Étape 6 et suivantes :** Le gradient osmotique médullaire est établi et entretenu par le mécanisme du contre-courant des anses longues de Henlé.

(g)

collecteur qui est entouré de liquide interstitiel dont la concentration augmente de 300 à 1 200 mosm/litre au fur et à mesure qu'il descend dans la médulla.

#### RÔLE DE L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE (VASOPRESSINE)

Pour qu'il y ait réabsorption d' $H_2O$  dans une partie du tubule, deux critères doivent être satisfaits : 1) il doit y avoir une différence de pression osmotique de part et d'autre de la paroi du

tubule, et 2) la paroi doit être perméable à  $H_2O$ . Le tubule distal et le tube collecteur sont imperméables à  $H_2O$  en l'absence d'hormone antidiurétique, ou vasopressine, l'hormone qui les rend perméables. L'hormone antidiurétique est produite dans le corps cellulaire de neurones spécialisés de l'hypothalamus, puis stockée dans les terminaisons neuronales de l'hypophyse postérieure qui est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire qui contient les axones des neurones. La sécrétion d'hormone antidiurétique



dans le sang par l'hypophyse postérieure est commandée par l'hypothalamus et soumise à un rétrocontrôle négatif. La sécrétion d'hormone antidiurétique est stimulée quand le LEC est hypertonique et que la conservation d' $H_2O$  est nécessaire ; elle est inhibée quand le LEC est hypotonique et qu'un excès d'eau doit être éliminé dans l'urine (la rétroaction s'exerce sur des neurones de l'hypothalamus qui fonctionnent comme des osmorecepteurs spécialisés, NdT).

L'hormone antidiurétique gagne par la circulation la membrane basolatérale des cellules du tubule distal et du tube collecteur. Là elle se lie à des récepteurs spécifiques ce qui active le système de l'AMP cyclique (cAMP) (cf. p. 98) dans les cellules tubulaires ce qui, finalement, augmente la perméabilité à  $H_2O$ , de la membrane luminale au pôle opposé des cellules grâce à l'insertion d'aquaporines. En l'absence de celles-ci la membrane luminale est imperméable à  $H_2O$ . Une fois que  $H_2O$  est entrée dans la cellule tubulaire par les canaux à  $H_2O$  dépendant de l'hormone antidiurétique, elle en sort par la membrane basolatérale (qui est toujours perméable à  $H_2O$ ) pour gagner le liquide interstitiel en suivant passivement la différence de pression osmotique. C'est en facilitant l'entrée d' $H_2O$  venant du liquide interstitiel dans les cellules tubulaires que les aquaporines supplémentaires permettent l'augmentation de la réabsorption d' $H_2O$  du filtrat vers l'interstitium. La réponse à l'hormone antidiurétique est graduelle ; plus il y a de vasopressine, plus la perméabilité du tube distal et du tube collecteur à  $H_2O$  augmente. Les canaux  $H_2O$  ne sont pas permanents ; leur nombre régresse et, par conséquent, la perméabilité à  $H_2O$  diminue quand il y a moins de vasopressine et d'AMP cyclique.

L'hormone antidiurétique modifie la perméabilité à  $H_2O$  dans les segments distaux du néphron, surtout celle du tube collecteur. Elle n'a pas d'influence sur les 80 % d' $H_2O$  dont la réabsorption est obligatoire et incontrôlée dans le tubule proximal et l'anse de Henlé dont la branche ascendante est imperméable à  $H_2O$  même en présence d'hormone antidiurétique.

#### RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION D' $H_2O$ EN CAS DE DÉFICIT HYDRIQUE

En cas d'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique en réponse au déficit en  $H_2O$  et d'accroissement consécutif de la perméabilité à  $H_2O$  du tubule distal et du tube collecteur, le liquide tubulaire hypotonique perd progressivement de plus en plus d'eau vers le liquide interstitiel au cours de son passage d'abord à travers le cortex isotonique puis à travers la médullaire de plus en plus hypertonique en direction du bassinet (● figure 13-20a). Dans le cortex isotonique (300 mosm/litre) le liquide tubulaire initialement hypotonique (100 mosm/litre) perd de l'eau par osmose jusqu'à devenir isotonique à l'extrémité du tubule distal. Le long du tubule collecteur le liquide devenu isotonique est entouré de liquide interstitiel d'osmolarité supérieure ; il perd de l'eau par osmose et ce phénomène se poursuit tout le long du tube collecteur.

Sous l'effet de la stimulation maximale par l'hormone antidiurétique, l'osmolarité du liquide atteint jusqu'à 1 200 mosm/litre à l'extrémité du tube collecteur. À partir de là, il n'y a plus de modification du liquide tubulaire qui est devenu l'urine définitive. Du fait de la réabsorption maximale stimulée par l'hormone antidiurétique, il y a excrétion d'un petit volume d'urine dont la concentration maximale est de 1 200 mosm/litre. Le débit urinaire peut être aussi faible que 0,3 ml/min soit envi-

ron le tiers du débit normal de 1 ml/min. L'eau réabsorbée, gagnée par le liquide interstitiel passe dans les capillaires péritubulaires d'où elle gagne la circulation générale ; elle est donc conservée dans l'organisme.

Il faut bien réaliser que l'hormone antidiurétique, qui favorise la conservation d'eau dans l'organisme, ne peut pas supprimer complètement l'excrétion d'urine même si le sujet ne prend aucune boisson. En effet un volume minimal d'urine est indispensable pour éliminer les déchets. Ensemble, les produits de déchet et d'autres constituants de l'urine correspondent à une charge osmotique de 600 mosm qui doit être éliminée quotidiennement dans l'urine. Comme la concentration maximale de celle-ci correspond à 1 200 mosm/litre, le débit minimal d'urine nécessaire à l'excrétion de cette charge osmolaire est de 0,5 litre par jour soit 0,3 ml/min ( $600 \text{ mosm/jour} \div 1\,200 \text{ mosm/litre} = 0,5 \text{ litre/jour}$ ). Ainsi, en cas de stimulation maximale par l'hormone antidiurétique, 99,8 % des 180 litres quotidiens de filtrat glomérulaire sont réabsorbés ce qui correspond à la perte obligatoire de 0,5 litre d'urine chaque jour.

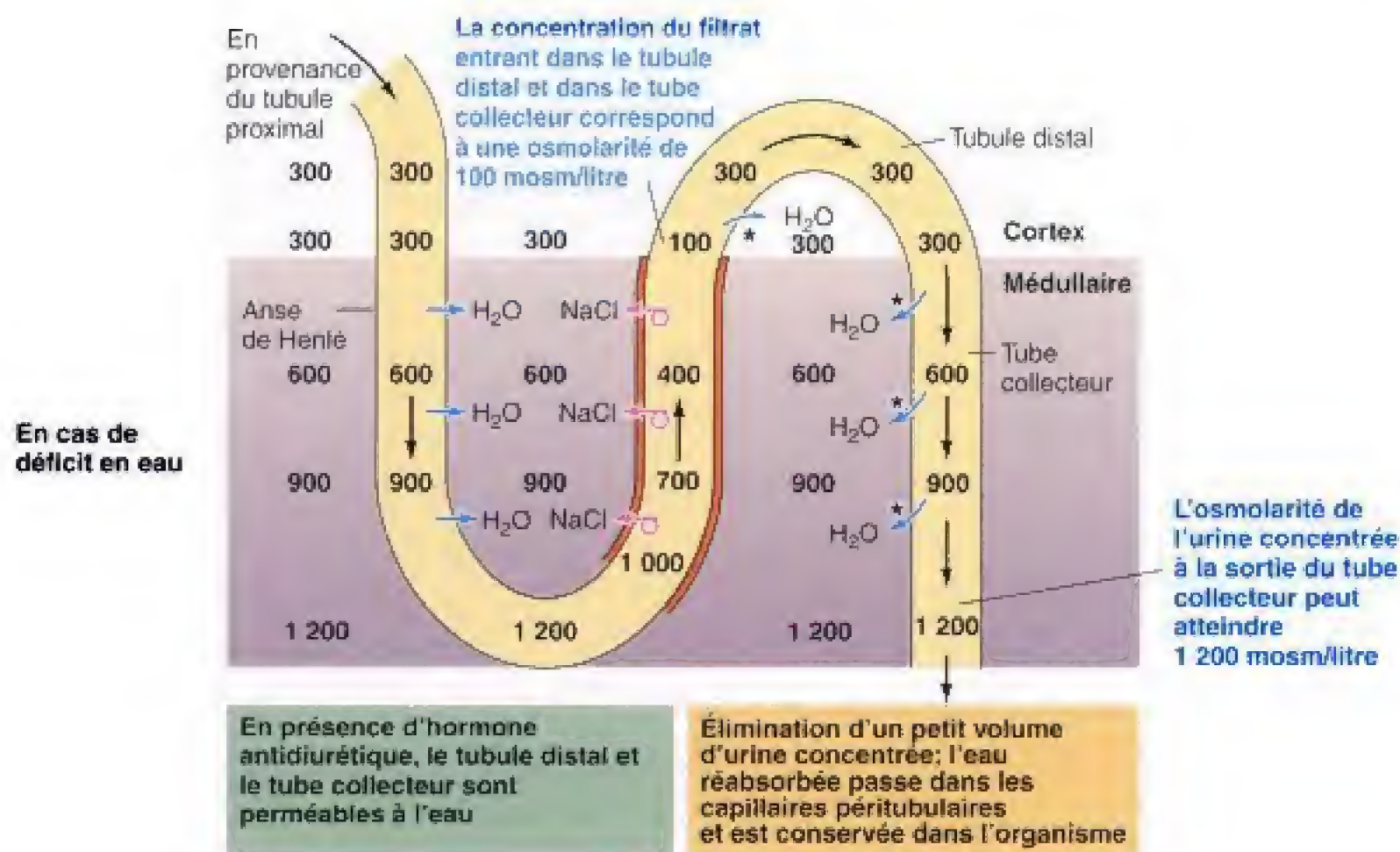
C'est le gradient osmotique médullaire qui rend possible la concentration considérable de l'urine. Si ce gradient n'existait pas, les reins ne pourraient pas produire d'urine plus concentrée que les liquides de l'organisme quelle que soit la quantité d'hormone antidiurétique sécrétée parce que la seule force motrice de la réabsorption d'eau est la différence de pression osmotique (concentration de l'eau) existant entre le liquide tubulaire et le liquide interstitiel.

#### RÉGULATION DE LA RÉABSORPTION D' $H_2O$ EN CAS D'EXCÈS D' $H_2O$

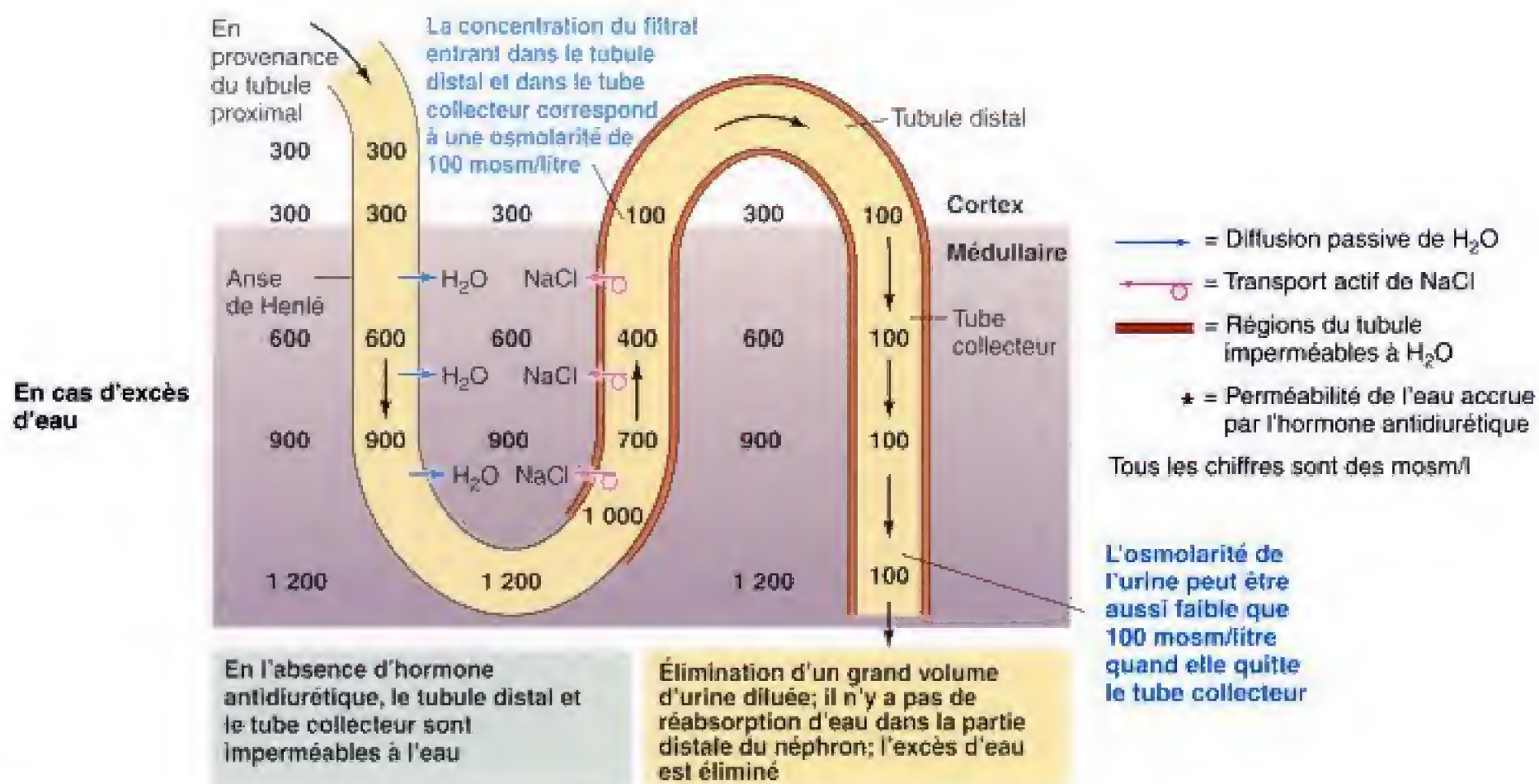
Inversement, en cas d'ingestion excessive d'eau, le surplus d' $H_2O$  doit être éliminé sans perte excessive de substances dissoutes nécessaires à l'homéostasie. En pareil cas, il n'y a pas de sécrétion d'hormone antidiurétique de sorte que le tubule distal et le tube collecteur restent imperméables à  $H_2O$ . Le liquide entrant dans le tubule distal est hypotonique (100 mosm/litre), puisqu'il a perdu du sel mais pas d'eau dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Au cours du passage de ce liquide hypotonique dans le tubule distal et le tube collecteur (● figure 13-20b), le gradient osmotique médullaire est sans effet sur lui du fait de l'imperméabilité à  $H_2O$  de ces segments distaux du néphron. En d'autres mots, il n'y a pas perte d'eau par le liquide tubulaire bien que celui-ci soit hypotonique par rapport au liquide interstitiel. Au total, en l'absence d'hormone antidiurétique, les 20 % du filtrat initial qui atteignent le tubule distal ne donnent pas lieu à réabsorption d'eau. Cependant, l'excrétion de déchets et d'autres substances dissoutes dans l'urine ne change pas. Le résultat brut est l'excrétion d'un grand volume d'urine diluée ce qui contribue à éliminer l'eau en excès dans l'organisme. L'osmolarité de l'urine peut être aussi faible que 100 mosm/litre, la même que dans le liquide entrant dans le tubule distal. Le débit d'urine peut atteindre 25 ml/min en l'absence d'hormone antidiurétique, soit 25 fois plus que le débit normal de 1 ml/min.

La possibilité d'excréter de l'urine moins concentrée que les liquides de l'organisme dépend du fait que le liquide entrant dans le tubule distal est hypotonique en raison du transport actif de  $Na^+$ , accompagné par  $Cl^-$  mais pas par  $H_2O$  hors du segment ascendant de l'anse de Henlé. Ainsi l'anse de Henlé joue un rôle essentiel dans l'excrétion d'urine d'osmolarité variable allant de 100 à 1 200 mosm/litre en étant responsable de l'établissement





(a)



(b)

# ● FIGURE 13-20

Excrétion d'urine plus ou moins concentrée en fonction des besoins de l'organisme. a) Déficit en eau ; présence de vasopressine (hormone antidiurétique). b) Excès d'eau ; pas de vasopressine.

du gradient osmotique médullaire et de la dilution du liquide entrant dans le tubule distal.

Il faut bien comprendre que le rein est capable de retenir ou d'éliminer de l'eau libre (c'est-à-dire de l'eau qui n'est pas

accompagnée par des substances dissoutes) grâce aux effets combinés du gradient osmotique longitudinal de la médulla et des variations de perméabilité à l'eau des segments distaux du néphron dues à l'hormone antidiurétique. De l'eau libre peut être



réabsorbée sans substance dissoute pour corriger l'hypertonie des liquides de l'organisme. Inversement, de grandes quantités d'eau libre (**diurèse hydrique**) peuvent être éliminées pour corriger l'hypotonie des liquides de l'organisme. La diurèse aqueuse est le moyen de compensation normal de l'ingestion excessive d'H<sub>2</sub>O.

Il y a diurèse aqueuse à la suite de l'ingestion d'alcool. Comme l'alcool inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique, les reins perdent trop d'eau. Typiquement, plus d'eau est perdue dans l'urine qu'il n'en est absorbé sous forme de boisson alcoolisée de sorte que le buveur se déshydrate malgré l'ingestion de beaucoup de liquide.

#### ▲ TABLEAU 13-4

##### Conséquences possibles de l'insuffisance rénale

###### **Urémie** causée par la rétention de produits de déchet toxiques

Nausée, vomissement, diarrhée et ulcères conséquence d'effets toxiques sur le tube digestif

Tendance au saignement causée par l'altération des fonctions plaquettaires

Modifications neuropsychiques — moindre vivacité, insomnie, défaut d'attention — pouvant progresser jusqu'aux convulsions et au coma conséquence d'effets toxiques sur le système nerveux central

Troubles sensitifs et moteurs par atteinte toxique de nerfs périphériques

###### **Acidose métabolique\*** causée par l'incapacité du rein à éliminer les ions H sécrétés ajoutés continuellement au milieu intérieur par suite de l'activité métabolique

Perturbation de l'activité d'enzymes du fait de l'acidité du milieu

Dépression du système nerveux central due à la diminution de l'excitabilité des neurones associée à l'excès d'acides

###### **Rétention de potassium\*** du fait de l'insuffisance de la sécrétion tubulaire de K<sup>+</sup>

Altération de l'excitabilité cardiaque et neuronale du fait de la modification du potentiel de repos de la membrane des cellules excitables

###### **Perturbation de l'équilibre du sodium** due au fait que l'élimination rénale du Na<sup>+</sup> n'est pas bien ajustée à l'apport de Na<sup>+</sup>

Augmentation de la pression artérielle, œdème et insuffisance cardiaque congestive en cas d'apport excessif de Na<sup>+</sup>

Hypotension et risque de choc circulatoire en cas d'apport insuffisant de Na<sup>+</sup>

###### **Perturbation de l'équilibre phosphocalcique** due à celle de la réabsorption de ces électrolytes

Troubles squelettiques dus à l'anomalie du dépôt de cristaux phosphocalciques sur la trame protéique des os

###### **Perte de protéines plasmatiques** due à la perméabilité excessive de la membrane glomérulaire

Œdème par diminution de la pression colloïde osmotique du plasma

###### **Concentration urinaire fixe** par suite de la perturbation du mécanisme de contre-courant

Hypotonie osmotique du LEC en cas d'apport excessif d'eau

Hypertonie osmotique du LEC en cas d'apport insuffisant d'eau

###### **Hypertension artérielle** due aux effets combinés de la rétention de sel et d'eau et de la vasoconstriction due à l'angiotensine 2

###### **Anémie** par insuffisance de production d'érythropoïétine

###### **Dépression du système immunitaire** probablement due à l'accumulation d'acides et de déchets toxiques

Augmentation du risque d'infection

\*Conséquences de l'insuffisance rénale les plus menaçantes pour le pronostic vital.



L'insuffisance rénale chronique étant irréversible et mortelle à la longue, l'objectif du traitement est de remplacer les fonctions rénales par la dialyse ou la transplantation rénale. La dialyse consiste à se substituer aux reins défaillants pour assurer l'équilibre hydro-électrolytique et l'élimination des produits de déchet. La méthode originelle, l'**hémodialyse** consiste à faire passer le sang dans des tubes de cellophane entourés par un grand volume de liquide ayant la composition du plasma normal et à renvoyer le sang dialysé dans la circulation. Comme les capillaires, la cellophane est très perméable à la majorité des constituants du plasma mais est imperméable aux protéines. Au cours de l'écoulement du sang dans les tubes, les substances dissoutes diffusent à travers la cellophane sous l'effet de leur différence de concentration ; les protéines restent dans le sang. L'urée et d'autres produits de déchet qui sont absents du liquide de dialyse diffusent hors du plasma dans le liquide et sont éliminés du sang. Les constituants du plasma pour lesquels les reins n'ont pas de rôle régulateur et dont la concentration est normale ne diffusent pas à travers la cellophane vers le liquide de dialyse faute d'une force motrice (la concentration du glucose dans le liquide de dialyse est la même que sa concentration normale dans le plasma). Les électrolytes, comme  $K^+$  et dont la concentration plasmatique est trop forte parce qu'ils ne sont pas excrétés par les reins malades en quantité suffisante, diffu-

sent hors du plasma jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint avec le liquide de dialyse. Comme la concentration de substances dissoutes dans le liquide de dialyse est celle du plasma normal, le sang renvoyé dans la circulation une fois dialysé est de composition pratiquement normale. Les séances d'hémodialyse sont répétées aussi souvent qu'il est nécessaire pour que la composition du milieu intérieur reste dans des limites acceptables dans l'intervalle. Typiquement, elles ont lieu trois fois par semaine pendant plusieurs heures à chaque fois.

Une méthode alternative est la **dialyse péritonéale ambulatoire continue** dans laquelle le péritoine, qui tapisse la cavité abdominale, tient lieu de membrane de dialyse. Dans cette méthode, deux litres de liquide de dialyse sont injectés dans la cavité abdominale par une sonde à demeure. L'urée,  $K^+$ , d'autres électrolytes en excès et des produits de déchet diffusent à travers le péritoine du plasma vers le liquide de dialyse qui est drainé et remplacé plusieurs fois chaque jour. Cette méthode a plusieurs avantages : le malade peut l'exécuter lui-même ; le sang du patient est épuré et sa composition est contrôlée en permanence ; et le sujet peut avoir une activité normale pendant la dialyse. Un inconvénient est, toutefois, le risque d'infection.

Quoique la dialyse puisse éliminer les déchets ainsi que les substances étrangères et maintenir l'équilibre hydro-électrolytique dans des limites acceptables, cette méthode d'épu-

ration du plasma ne peut pas remplacer la production d'hormones (érythropoïétine et rénine) et l'activation de la vitamine D par les reins défaillants. Une méthode expérimentale nouvelle consiste à incorporer des cellules de rein de porc dans le rein artificiel. L'ultrafiltration et le conditionnement du plasma sont les mêmes que dans l'hémodialyse standard. Mais les cellules vivantes contribuent à un meilleur contrôle de la composition du plasma et, de plus, ajoutent à celui-ci les hormones rénales manquantes et activent la vitamine D. Cette méthode prometteuse n'a pas encore fait l'objet d'essais cliniques à grande échelle.

L'alternative à la dialyse est la **transplantation d'un rein sain** provenant d'un donneur. Il est possible de prélever le rein transplanté chez un donneur vivant volontaire puisque 25 % de tissu rénal suffisent aux besoins de l'organisme ; aussi bien le donneur que le receveur ont une fonction rénale amplement suffisante avec un seul rein. (Mais dans l'immense majorité des cas le rein transplanté provient d'un donneur comateux dont la mort cérébrale est certaine, NdT). Le plus gros écueil de la transplantation est le rejet du greffon par le système immunitaire du receveur. Ce risque peut être réduit en optimisant le mieux possible la compatibilité tissulaire du donneur et du receveur et en utilisant un traitement immunodépresseur.

### ■ L'insuffisance rénale a des conséquences de portée étendue



L'excrétion d'urine et l'élimination résultante de déchets et d'électrolytes en excès est essentielle pour l'homéostasie. Il y a **insuffisance rénale** quand le fonctionnement des deux reins est perturbé au point qu'ils ne sont plus en mesure de remplir leur rôle d'organes excréteurs indispensable à l'homéostasie. L'**insuffisance rénale aiguë** est caractérisée par la diminution brutale de la production d'urine qui tombe en dessous de 500 ml par jour et peut même cesser totalement (c'est l'anurie). L'**insuffisance rénale chronique** est caractérisée par la perte lente, insidieuse et progressive des fonctions du rein. L'insuffisance rénale aiguë peut être irréversible et mortelle ou réversible jusqu'à la récupération complète. L'insuffisance rénale chronique, par contre, n'est pas réversible. La destruction graduelle, définitive du tissu rénal est à la longue mortelle. L'insuffisance rénale chronique est insidieuse car le trouble fonctionnel n'est pas décelable avant que les trois-quarts du tissu rénal ne soient détruits ; 25 % du tissu rénal suffisent à

assurer toutes les fonctions d'excrétion des reins qui disposent d'une importante réserve fonctionnelle. Les manifestations de l'insuffisance rénale apparaissent quand il reste moins de 25 % de tissu rénal fonctionnel et l'**insuffisance rénale terminale** résulte de la destruction de 90 % du tissu rénal.

Les différents stades et symptômes de l'insuffisance rénale ne seront pas décrits en détail. Par contre, on peut se faire une idée de ces multiples conséquences en consultant le tableau 13-4. La diversité de ces effets n'est pas étonnante vu le rôle crucial des reins pour l'homéostasie. Quand les reins ne sont plus en mesure de maintenir normal le milieu intérieur, des perturbations généralisées des activités cellulaires sont à l'origine d'anomalies des fonctions de nombreux systèmes et appareils de l'organisme. Au stade d'insuffisance rénale terminale, pratiquement tous les systèmes et appareils de l'organisme sont perturbés.

Comme l'insuffisance rénale chronique est irréversible et mortelle à la longue, l'objectif du traitement est de remplacer les reins défaillants soit par les méthodes de dialyse soit par transplantation (pour plus de détails, voir l'encadré En plus de l'essentiel).



## ■ L'urine est stockée temporairement dans la vessie d'où elle est évacuée au cours de la miction

Une fois formée dans les reins, l'urine gagne la vessie par les uretères. Dans ceux-ci, l'écoulement de l'urine n'est pas dû uniquement à la gravité : ce sont des contractions péristaltiques du muscle lisse de la paroi des uretères qui propulsent l'urine vers la vessie. Les uretères ont un trajet oblique de quelques centimètres dans l'épaisseur de la paroi de la vessie. Cette disposition anatomique évite le reflux d'urine de la vessie vers les reins en raison de la compression de la partie terminale des uretères quand la vessie se remplit. Cependant le passage de l'urine dans la vessie reste possible car la contraction du muscle lisse de l'uretère produit une pression suffisante pour vaincre la résistance due à la compression des uretères.

### RÔLE DE LA VESSIE

Le volume d'urine contenu dans la vessie est très variable. La paroi de la vessie contient du muscle lisse qui se laisse étirer facilement sans grand changement de la tension dans la paroi (cf. p. 234). De plus la paroi forme des replis dont le déplissement augmente la capacité de la vessie. Du fait de la production continue d'urine par les reins, la grande capacité de stockage de la vessie est indispensable pour que l'évacuation d'urine puisse être intermittente.

Le muscle lisse de la vessie est richement innervé par des nerfs parasympathiques dont la stimulation cause la contraction de la vessie. La sortie de la vessie est, cependant, gardée par deux sphincters : le *sphincter interne de l'urètre* et le *sphincter externe de l'urètre*.

### RÔLE DES SPHINCTER URÉTRAUX

Un **sphincter** est un anneau de muscle qui entoure un passage et le ferme quand il se contracte. Le **sphincter interne de l'urètre**, qui est fait de muscle lisse et n'est pas sous contrôle volontaire, n'est pas un muscle indépendant mais est fait de muscle vésical. Quoique n'étant pas un véritable sphincter, il en a la fonction. Quand la vessie est relâchée la disposition anatomique du sphincter interne est telle que la sortie de la vessie est fermée.

Plus en aval, l'urètre est entouré de muscle strié qui forme le **sphincter externe de l'urètre**. Celui-ci est renforcé par le **diaphragme uro-génital**, une lame de muscle squelettique qui forme le plancher pelvien et soutient les organes pelviens. Les motoneurones innervant le sphincter externe et le plancher pelvien sont stimulés en permanence à moins d'être soumis à des influences inhibitrices ce qui entraîne la contraction tonique de ces muscles et évite la fuite de l'urine vers l'urètre. Les deux sphincters sont normalement fermés quand la vessie est relâchée ce qui empêche le passage d'urine dans l'urètre. Les muscles squelettiques constituant le sphincter et le plancher pelvien sont soumis au contrôle volontaire. Ils peuvent être contractés volontairement pour empêcher la miction quand la vessie se contracte et quand le sphincter interne est ouvert.

### RÉFLEXE DE MICTION

La miction, qui est l'évacuation de l'urine hors de la vessie vers l'extérieur, dépend de deux mécanismes : le réflexe de miction et le contrôle volontaire. Le **réflexe de miction** est mis en jeu par la stimulation de récepteurs à l'étirement situés dans la paroi de la vessie (● figure 13-21). La vessie d'un adulte peut contenir jusqu'à 400 ml d'urine avant que la tension de sa paroi augmente suffisamment pour que les récepteurs à l'étirement soient stimulés. Plus la distension est importante plus leur stimulation est forte. Des fibres afférentes des récepteurs à l'étirement transmettent l'information à la moelle épinière qui, par l'intermédiaire d'interneurones, stimule les nerfs efférents parasympathiques de la vessie et inhibe les motoneurones du sphincter externe. La stimulation parasympathique entraîne la contraction de la vessie. Il n'y a pas de mécanisme particulier d'ouverture du sphincter interne ; son ouverture est passive et liée aux tractions exercées sur lui par le changement de forme de la vessie contractée. Simultanément le sphincter externe se relâche du fait de l'inhibition de ses motoneurones. Les deux sphincters étant ouverts, l'urine est propulsée dans l'urètre par la force de contraction de la vessie. Ce réflexe de miction est responsable du vidage de la vessie durant la première enfance. Dès que la vessie est suffisamment pleine pour que le réflexe soit déclenché, le bébé mouille sa couche.

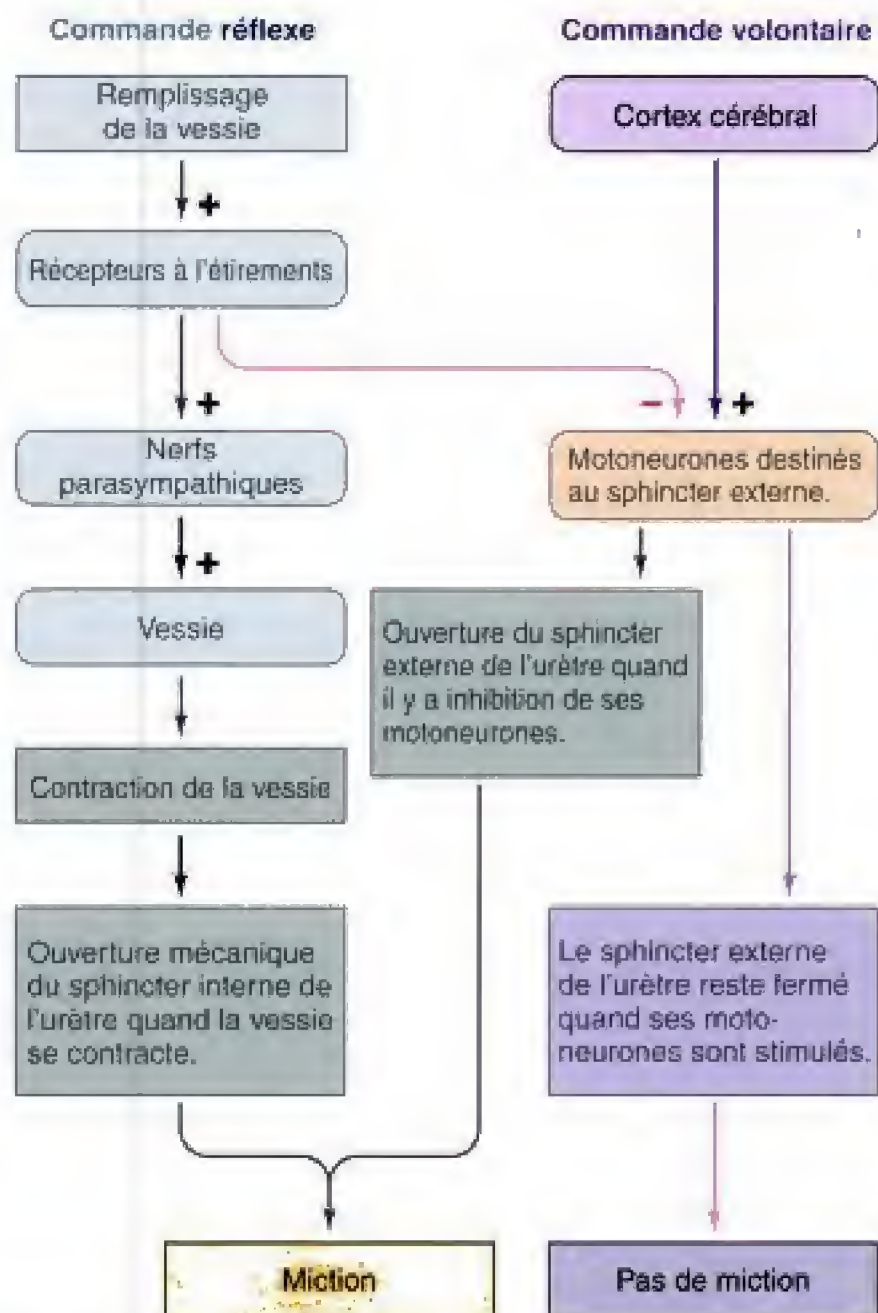
### CONTRÔLE VOLONTAIRE DE LA MICTION

Le remplissage de la vessie donne aussi naissance à la sensation consciente du besoin d'uriner et ceci, avant que le sphincter externe ne se relâche : il s'agit donc d'un signal d'alarme signalant l'imminence de la miction. De cette façon le contrôle volontaire, acquis pendant l'apprentissage de la propreté durant la première enfance, peut l'emporter sur le réflexe de miction de sorte que la miction ait lieu à un moment choisi et non pas automatiquement dès l'activation du réflexe. Si le moment est mal choisi quand le réflexe est activé, la miction peut être empêchée par la contraction volontaire du sphincter externe et du plancher pelvien. Ce sont des influx excitateurs venus par des voies descendantes originaires du cortex cérébral, qui l'emportent sur les influx inhibiteurs venus des récepteurs à l'étirement (les PPSE l'emportant sur les PPSI), qui excitent les motoneurones de sorte que les muscles sont contractés ce qui s'oppose à l'émission d'urine (cf. p. 90).

La miction ne peut pas être différée indéfiniment. La vessie continuant à se remplir les récepteurs à l'étirement sont de plus en plus stimulés de sorte que les influx inhibiteurs reçus par les motoneurones du sphincter externe ne peuvent plus être contrebalancés par les influx excitateurs volontaires, si bien que le sphincter se relâche et que la miction se produit de façon incontrôlable.

La miction peut aussi être déclenchée volontairement, même si la vessie n'est pas distendue, sous l'effet du relâchement volontaire du sphincter externe et du plancher pelvien. L'abaissement de celui-ci entraîne celui de la vessie ce qui cause l'ouverture mécanique du sphincter interne et l'étirement de la paroi de la vessie, d'où le déclenchement du réflexe de miction. Le vidage volontaire de la vessie est en outre facilité par la contraction de la paroi abdominale et du diaphragme qui fait





● **FIGURE 13-21**

Commande réflexe et volontaire de la miction

monter la pression intra-abdominale ce qui comprime la vessie.

#### INCONTINENCE URINAIRE



L'incontinence urinaire est l'incapacité de maîtriser la miction. Elle peut être due à un trouble neurologique portant sur les voies descendantes responsables du contrôle volontaire de la miction comme en cas de lésion de la moelle épinière. L'arc spinal du réflexe de miction étant intact dans la partie inférieure de la moelle épinière, la miction est déclenchée par un réflexe spinal incontrôlable comme

dans la première enfance. Un moindre degré d'incontinence est caractérisé par la fuite d'urine quand la pression abdominale augmente brutalement comme au cours de la toux, de l'éternuement. Ceci est surtout le fait de femmes ayant eu plusieurs enfants et dont le plancher pelvien a été fortement étiré et d'hommes après une intervention chirurgicale sur la prostate.



### LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Les reins contribuent à l'homéostasie plus que tout autre organe. Ils font partie des systèmes régulateurs de la composition en électrolytes, du volume et du pH du milieu intérieur et éliminent tous les produits de déchet du métabolisme à l'exception du  $\text{CO}_2$ . Ils assurent ces fonctions régulatrices grâce à l'excrétion dans l'urine de substances inutiles à l'organisme tels que les déchets du métabolisme et l'eau et les électrolytes excédentaires et grâce à la conservation de substances utiles. Les reins participent au maintien à l'intérieur de l'étendue de variation compatible avec la vie de multiples constituants du plasma malgré de grandes différences d'apport et d'élimination de ces substances par d'autres voies. L'importance quantitative des tâches des reins est illustrée par le fait qu'environ un quart du débit cardiaque leur est destiné pour y être épuré et y subir les modifications appropriées de composition, alors que l'ensemble des autres tissus et organes reçoit les trois quarts du débit cardiaque.

Les reins contribuent à l'homéostasie comme suit :

#### ■ Rôle régulateur

- Les reins contribuent à la régulation de la quantité et de la concentration de la plupart des électrolytes du LEC, notamment de ceux qui sont importants pour l'excitabilité neuromusculaire.
- Ils contribuent au maintien du pH adéquat grâce à l'excrétion d' $\text{H}^+$  (acides) ou de (bases) dans l'urine.
- Ils contribuent au maintien du volume plasmatique en contrôlant le bilan du sel dans l'organisme ce qui est important pour le remplissage adéquat du cœur et la régulation à long terme de la pression artérielle. Le volume du LEC, dont fait partie le volume plasmatique, reflète la quantité de  $\text{Na}^+$  dans l'organisme car  $\text{Na}^+$  et l'anion  $\text{Cl}^-$  qui l'accompagne sont responsables pour plus de 90 % de l'osmolarité du LEC.
- Les reins ont un rôle essentiel dans l'équilibre hydrique de l'organisme ce qui est important pour la régulation de l'osmolarité (concentration de substances dissoutes) du LEC. Ceci est essentiel pour que les cellules gardent leur volume normal en évitant qu'elles ne gonflent ou s'affaissent par suite de l'entrée ou de la sortie d'eau par osmose.

#### ■ Fonctions excrétrices

- Les reins excrètent dans l'urine les produits terminaux du métabolisme dont l'accumulation serait toxique pour les cellules.
- Ils éliminent aussi de nombreuses substances étrangères entrées dans l'organisme.



## ■ Fonctions hormonales

- Les reins sécrètent l'érythropoïétine, l'hormone qui stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse. Ceci contribue à l'homéostasie en maintenant à sa valeur optimale la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang puisque 98 % de l'O<sub>2</sub> sont transportés par l'hémoglobine contenue dans les globules rouges.
- Ils sécrètent aussi la rénine, qui est le premier chaînon du système rénine-angiotensine-aldostérone qui contrôle la réab-

sorption tubulaire du Na<sup>+</sup> dont dépend le volume du LEC, donc, celui du plasma.

## ■ Fonctions métaboliques

- Les reins participent à l'activation de la vitamine D. La vitamine D est indispensable pour l'absorption intestinale du Ca<sup>2+</sup> qui intervient en de multiples domaines de l'homéostasie.

# RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 405-411)

- Les reins éliminent dans l'urine des constituants indésirables du plasma et conservent dans l'organisme des substances de valeur pour l'organisme.
- L'unité fonctionnelle pour la formation de l'urine est le néphron qui est fait d'une partie vasculaire et d'un tubule (cf. *figure 13-2*).
- La partie vasculaire comporte deux systèmes capillaires placés en série, le premier étant le peloton capillaire du glomérule d'où diffusent vers le tubule du plasma moins les protéines, et le second étant formé par les capillaires péritubulaires enroulés autour du tubule qui assurent la nutrition du tissu rénal et participent aux échanges entre le liquide tubulaire et le plasma (cf. *figure 13-3*).
- Le tubule commence à la capsule de Bowman, qui a la forme d'une coupe entourant le peloton du capillaire glomérulaire et où est recueilli le liquide filtré, et se continue par un trajet sinueux jusqu'à son embouchure dans le bassinet rénal (cf. *figure 13-2*). Au passage dans les segments successifs du tubule, le liquide contenu dans la lumière est modifié par les cellules de la paroi du tubule qui renvoient dans le plasma uniquement les substances nécessaires au maintien du volume et de la composition adéquats du LEC, les autres constituants étant destinés à être éliminés dans l'urine.
- Les reins ont trois fonctions essentielles pour exercer leurs fonctions sécrétoire et excrétrice : 1) la filtration glomérulaire, diffusion non sélective de plasma, à l'exclusion des protéines, du sang vers la capsule de Bowman ; 2) la réabsorption tubulaire, transfert sélectif de substances particulières contenues dans le filtrat vers le sang des capillaires péritubulaires ; et 3) la sécrétion tubulaire, transfert très sélectif de certaines substances du sang des capillaires péritubulaires vers le liquide tubulaire. Tout ce qui est filtré ou sécrété mais n'est pas réabsorbé est éliminé dans l'urine (cf. *figure 13-4*).

### Filtration glomérulaire (pp. 411-414)

- Le filtrat glomérulaire correspond à la partie du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires qui passe à travers la membrane glomérulaire vers la cavité de la capsule de Bowman (cf. *figure 13-5*).
- La pression de filtration est due à l'inégalité des pressions de part et d'autre de la membrane glomérulaire. La forte pression du sang dans les capillaires glomérulaires, qui favorise la filtration, l'emporte en effet sur la somme de la pression colloïdale osmotique du plasma et de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman qui s'y opposent (*tableau 13-1*).
- Normalement, au repos, 20 à 25 % du débit cardiaque traversent les reins pour les besoins de l'homéostasie du milieu intérieur.

Environ 20 % du plasma traversant les glomérules sont filtrés ce qui correspond à un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 125 ml/min.

- Le DFG change avec les modifications de la pression dans les capillaires glomérulaires dues à l'action du système sympathique sur les artérioles afférentes au cours du réflexe des barorécepteurs déclenché par la variation de la pression artérielle. La vasoconstriction des artérioles afférentes fait baisser la pression et le débit de sang dans les capillaires glomérulaires ainsi que le DFG tandis que leur vasodilatation fait monter le débit de sang dans les glomérules et le DFG. La modification du DFG entraîne la modification concomitante du débit d'urine ce qui contribue à la régulation du volume plasmatique et, par conséquent, de la pression veineuse ainsi que de la pression artérielle (cf. *figures 13-7 et 13-8*).

### Réabsorption tubulaire (pp. 414-422)

- Après que du plasma sans protéines ait été filtré dans le glomérule, chacune des substances qu'il contient a un sort différent au cours de son passage dans les tubules de sorte que leur concentration individuelle, qui est initialement identique à celle du plasma (à l'exception des protéines), change (cf. *tableaux 13-2 et 13-3, p. 414*).
- La capacité de réabsorption tubulaire est considérable. En moyenne, 124 des 125 ml filtrés par minute sont réabsorbés.
- La réabsorption tubulaire est le fait de transports transépithéliaux allant du liquide tubulaire vers le plasma des capillaires péritubulaires. Il s'agit soit de transports actifs (avec consommation d'énergie) ou passifs (sans coût en énergie) (cf. *figure 13-9*).
- L'événement central auquel la plupart des phénomènes de réabsorption sont liés d'une façon ou d'une autre, est la réabsorption active de Na<sup>+</sup> dépendant d'un transporteur ATPase Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> consommant de l'énergie fournie par l'ATP et situé dans la membrane basolatérale de presque toutes les cellules du tubule (cf. *figure 13-10*).
- La plus grande partie de la réabsorption de Na<sup>+</sup> a lieu de façon incontrôlée dans le tubule proximal mais un pourcentage faible et variable du Na<sup>+</sup> filtré est réabsorbé dans le tubule distal et le tube collecteur sous le contrôle essentiellement du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Étant donné que Na<sup>+</sup> et son anion accompagnateur, Cl<sup>-</sup>, sont les principaux responsables de l'osmolarité du LEC, le volume de celui-ci dépend de la quantité de Na<sup>+</sup> dans l'organisme. Le volume du plasma, qui fait partie du LEC, intervient dans le remplissage cardiaque et la régulation de la pression artérielle. Quand le stock de Na<sup>+</sup>, le volume du LEC, le volume plasmatique ou la pression artérielle sont anormalement bas, les reins sécrè-



tent la rénine, un enzyme, qui met en route une chaîne de réactions aboutissant à la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale. L'aldostérone stimule la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par les segments distaux du tubule ce qui tend à corriger la baisse de  $\text{Na}^+$ , du volume du LEC ou de la pression artérielle (cf. figure 13-11).

- Inversement, la réabsorption de  $\text{Na}^+$  est inhibée par le peptide natriurétique auriculaire, une hormone sécrétée par les oreillettes du cœur en réponse à l'expansion du LEC et à l'augmentation résultante de la pression artérielle.
- L'énergie nécessaire au fonctionnement du transporteur ATPase  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  est en fin de compte responsable de la réabsorption par le tubule proximal des molécules organiques par un transport secondaire actif.
- Les autres électrolytes réabsorbés activement par le tubule, par exemple  $\text{PO}_4^{3-}$  et  $\text{Ca}^{2+}$  sont transportés indépendamment par leur propre système de transport dans le tubule proximal.
- Comme ceux-ci, de même que les cotransporteurs des nutriments organiques, sont saturables ; il y a une capacité maximale de transport tubulaire ( $T_m$ ) pour les substances ainsi transportées (cf. figure 13-12).
- La réabsorption active de  $\text{Na}^+$  entraîne aussi la réabsorption passive de chlore (grâce à un gradient électrique), d'eau (par osmose) et d'urée (du fait de la différence de concentration créée par l'importante réabsorption par osmose d' $\text{H}_2\text{O}$ ). Les petites molécules d'urée sont les seuls produits de déchet auxquels la membrane des cellules tubulaires est perméable (cf. figure 13-13). C'est pour cela que l'urée est le seul produit de déchet partiellement réabsorbé par suite de la concentration du liquide tubulaire.

#### Sécrétion tubulaire (pp. 422-424)

- La sécrétion tubulaire est également le fait de transports transépithéliaux mais dans le cas du plasma, des capillaires péritubulaires vers la lumière des tubules.
- Les tubules rénaux sécrètent sélectivement certaines substances qui s'additionnent à la quantité filtrée de celles-ci ce qui augmente leur excrétion dans l'urine.
- Les sécrétions les plus importantes sont celles 1) de  $\text{H}^+$ , ce qui est important pour l'équilibre acido-basique de l'organisme ; 2) de  $\text{K}^+$ , ce qui contribue à maintenir la concentration de  $\text{K}^+$  à une valeur compatible avec l'excitabilité normale des cellules ner-

veuses et musculaires ; 3) d'ions organiques, ce qui est un moyen efficace d'élimination hors de l'organisme de nombreuses substances exogènes (cf. figures 13-14 et 13-15 et tableau 13-3).

#### Excrétion urinaire et clairance plasmatique (pp. 424-437)

- Des 125 ml/min de filtrat glomérulaire il reste seulement 1 ml/min de liquide tubulaire qui sera excrété comme urine.
- Les déchets et les électrolytes en excès inutiles à l'organisme sont excrétés en solution dans un certain volume d'eau.
- Les matériaux excrétés ont été enlevés au plasma et le terme de *clairance rénale* s'applique au volume de plasma débarrassé d'une substance par les reins en une minute (cf. figure 13-16).
- Le volume et la concentration de l'urine excrétée par les reins sont très variables selon qu'il convient d'éliminer ou de conserver de l'eau en fonction de l'état d'hydratation de l'organisme.
- La variabilité de la réabsorption d' $\text{H}_2\text{O}$  est rendue possible par l'existence dans le liquide interstitiel de la médullaire du rein du gradient osmotique longitudinal qui est dû à l'action multiplicative du contre courant dans l'anse de Henlé (cf. figures 13-17 à 13-19). Ce gradient osmotique fournit la force responsable de la réabsorption progressive d' $\text{H}_2\text{O}$  à partir du liquide tubulaire par osmose, réabsorption dont l'importance dépend de la quantité d'hormone antidiurétique sécrétée par l'hypophyse postérieure.
- Les segments distaux du néphron sont imperméables à  $\text{H}_2\text{O}$  en l'absence d'hormone antidiurétique ; celle-ci augmente leur perméabilité à  $\text{H}_2\text{O}$ . La sécrétion d'hormone antidiurétique et la réabsorption facultative d'eau augmentent en cas de déficit hydrique et diminuent en cas d'hyperhydratation (cf. figure 13-20).
- Une fois formée l'urine est propulsée vers la vessie par les contractions péristaltiques de l'uretère.
- La vessie peut contenir 250 à 400 ml d'urine avant que les récepteurs à l'étirement présents dans sa paroi ne soient stimulés et ne déclenchent le réflexe de miction. Celui-ci cause l'évacuation involontaire de la vessie sous l'effet combiné de la contraction du muscle lisse de la vessie et de l'ouverture des sphincters interne et externe de l'urètre. La miction peut être différée jusqu'à un moment opportun grâce à la contraction volontaire du muscle strié du sphincter externe et du plancher pelvien (cf. figure 13-21).

## EXERCICES DE RÉVISION

#### Questions courtes (réponses p. A-44)

1. Vrai ou faux. Une partie de l'énergie consommée par les reins est utilisée pour la filtration glomérulaire.
2. Vrai ou faux. La réabsorption de  $\text{Na}^+$  est sous l'influence d'hormones sur toute la longueur du tubule.
3. Vrai ou faux. Le glucose et les acides aminés sont réabsorbés par un transport actif secondaire.
4. Vrai ou faux. Il peut y avoir excrétion d'eau libre, c'est-à-dire sans accompagnement de substances dissoutes.
5. L'unité fonctionnelle élémentaire pour la formation d'urine est \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_ est le seul ion réabsorbé activement dans le tubule proximal et sécrété activement dans le tubule distal et le tube collecteur.

7. Le volume minimal de la perte quotidienne obligatoire d' $\text{H}_2\text{O}$  nécessaire à l'excrétion des déchets est de \_\_\_\_\_ ml par jour.
8. La(Les)quelle(s) des substances suivantes n'est (ne sont) *pas* normalement présente(s) dans l'urine ?
  - a.  $\text{Na}^+$
  - b.  $\text{PO}_4^{3-}$
  - c. urée
  - d.  $\text{H}^+$
  - e. Glucose
9. De laquelle des substances suivantes la réabsorption est-elle liée d'une façon ou d'une autre à la réabsorption active de  $\text{Na}^+$  ?
  - a. glucose
  - b.  $\text{PO}_4^{3-}$
  - c.  $\text{H}_2\text{O}$
  - d. Urée
  - e.  $\text{Cl}^-$



Questions 10 à 12. Indiquer en utilisant les lettres appropriées l'ordre de passage du liquide dans les structures citées :

10. a. uretère  
b. rein  
c. urètre  
d. vessie  
e. bassinet
  11. a. artériole efférente  
b. capillaires péri-tubulaires  
c. artère rénale  
d. glomérule  
e. artériole afférente  
f. veine rénale
  12. a. anse de Henlé  
b. tube collecteur  
c. capsule de Bowman  
d. tubule proximal  
e. bassinet  
f. tubule distal  
g. jonction entre glomérule et tubule.
  13. Indiquer en utilisant les lettres a, b, c ou d, l'osmolarité du liquide en chacun des endroits du néphron cités :  
(a) isotonique (300 mosm/litre)  
(b) hypotonique (100 mosm/litre)  
(c) hypertonique (1 200 mosm/litre)  
(d) d'hypo- à hypertonique (100 à 1 200 mosm/litre)
- \_\_\_ 1. capsule de Bowman  
\_\_\_ 2. fin du tubule proximal  
\_\_\_ 3. partie inférieure du U formé par l'anse de Henlé  
\_\_\_ 4. extrémité d'une anse de Henlé longue (à l'entrée du tubule distal)  
\_\_\_ 5. extrémité du tube collecteur.

#### Questions rédactionnelles

1. Énumérer les fonctions du rein.

2. Décrire l'anatomie de l'appareil urinaire et les principales parties du néphron.
3. Décrire les trois processus de base de la formation de l'urine. Indiquer leur rapport avec l'excrétion d'urine.
4. Faire la distinction entre *excrétion* et *sécrétion*.
5. Décrire les pressions qui interviennent dans la filtration glomérulaire. Quel est le débit de filtration glomérulaire normal ?
6. Décrire l'effet régulateur du baroréflexe sur le débit de filtration glomérulaire.
7. Donner la raison pour laquelle le rein reçoit une partie apparemment démesurée du débit cardiaque. Indiquer quel est le pourcentage du débit sanguin rénal qui est normalement filtré au repos.
8. Énumérer les étapes du transport transépithélial.
9. Distinguer réabsorption active et passive.
10. Décrire les différents phénomènes de transport tubulaire liés au fonctionnement de l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de la membrane basolatérale.
11. Décrire le système rénine-angiotensine-aldostérone. Indiquer l'origine et le rôle du peptide auriculaire natriurétique.
12. Donner la signification des termes *seuil rénal* et *taux de réabsorption tubulaire maximale* ( $T_m$ ). Comparer deux substances à  $T_m$ , l'une pour laquelle le rein a un rôle régulateur, l'autre pour laquelle il n'a pas un tel rôle.
13. Indiquer l'importance de la sécrétion tubulaire et les principales sécrétions tubulaires.
14. Quels est le débit normal moyen d'urine ?
15. Définir la *clairance plasmatique rénale*.
16. Citer la structure responsable de la formation du gradient osmotique longitudinal de la médulla et commenter l'importance de ce gradient.
17. Discuter le rôle de l'hormone antidiurétique (vasopressine).
18. Décrire le rôle des uretères, le remplissage et l'évacuation de la vessie.

## SUJETS DE RÉFLEXION

#### (Explication p. A-44)

1. Les néphrons à anse longue des animaux adaptés à la vie dans le désert ont une anse beaucoup plus longue que les néphrons humains. Quel peut être l'avantage de ces très longues anses ?
2. Si la concentration de la substance X dans le plasma est 2 g/litre et le DFG 125 ml/min, quelle est la quantité de substance filtrée chaque minute ? Si le  $T_m$  de la substance X est 200 mg/min, quelle quantité de la substance sera réabsorbée par minute à la concentration plasmatique et au DFG indiqués ci-dessus ? Quelle quantité de la substance X est-elle excrétée chaque minute ?
3. Le syndrome de Conn est une maladie endocrine due à la sécrétion excessive d'aldostérone par une tumeur de la glande cortico-surrénale. En partant de vos connaissances sur le rôle de

l'aldostérone, essayez de prévoir les principaux troubles entraînés par le syndrome de Conn.

4. À cause d'une mutation, un enfant est né avec le segment ascendant de l'anse de Henlé perméable à l'eau. Quelle serait l'osmolarité minimale/maximale possible de l'urine (mosm/l) ?  
a. 100/300  
b. 300/1200  
c. 100/100  
d. 1 200/1 200  
e. 300/300
5. Une victime d'accident de la route est atteinte d'une lésion irréversible de la moelle épinière et est paralysée à partir de la hauteur de la taille. Comment se fait la miction chez ce handicapé ?



---

## APPLICATION CLINIQUE

---

### (Explication p. A-45)

Marc... a remarqué que son jet urinaire est devenu moins puissant et qu'il a du mal à déclencher la miction. Il a besoin d'uriner fréquemment et a l'impression que sa vessie n'est pas complètement

vide quand il a fini d'uriner. Le résultat de l'analyse d'urine est normal. Quelle est la cause la plus probable des symptômes urinaires de Marc... : une maladie des reins, une infection urinaire, une hypertrophie (augmentation de volume) de la prostate ?



# Équilibre hydrique et acido-basique

## APERÇU DU CHAPITRE

### CONCEPT D'ÉQUILIBRE

- Pool d'une substance
- Égalité entre les entrées et les sorties

### ÉQUILIBRE DE L'EAU

- Compartiments liquidiens de l'organisme
- Importance de la régulation du volume du LEC
- Régulation du volume du LEC grâce à celle du bilan du sel
- Importance de la régulation de l'osmolarité du LEC
- Régulation de l'osmolarité du LEC par le contrôle du bilan des sels

### ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

- Acides et bases (pH)
- Conséquences des variations de la concentration en  $\text{H}^+$
- Sources des ions  $\text{H}^+$
- Lignes de défense contre les changements de concentration en  $\text{H}^+$
- Système tampon
- Contrôle respiratoire du pH
- Contrôle rénal du pH
- Déséquilibre acido-basiques

## GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE

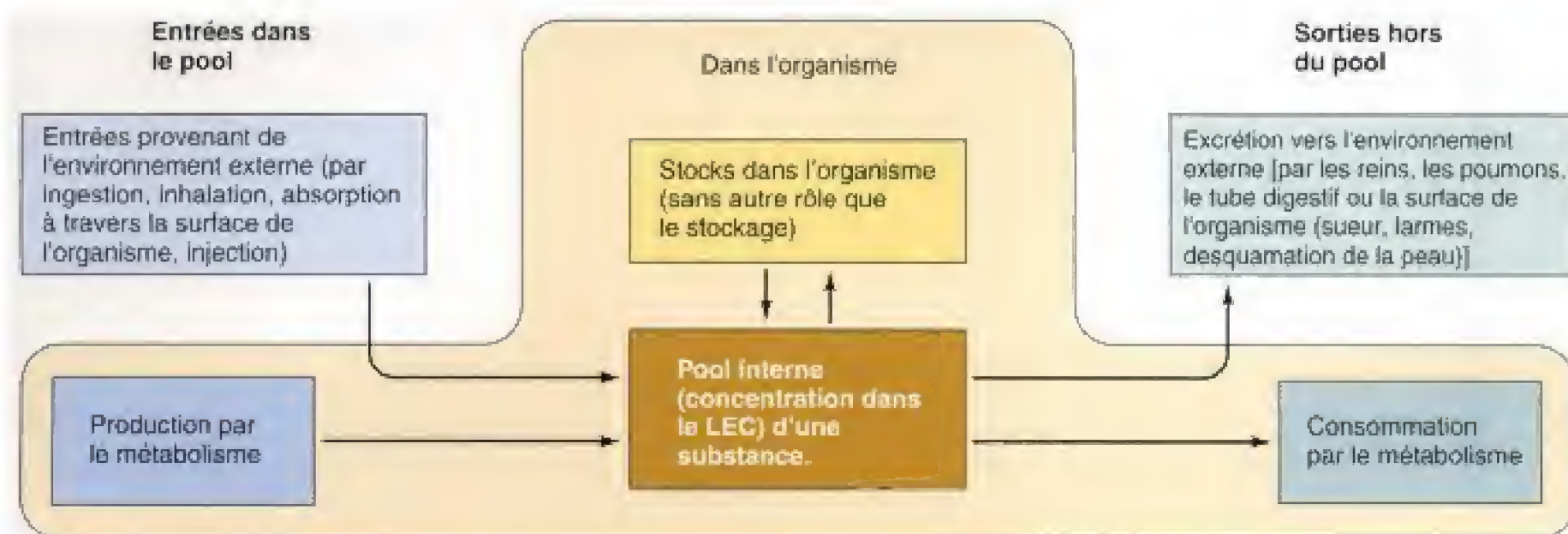
Les cellules des organismes multicellulaires complexes ne peuvent survivre et fonctionner que si la composition du liquide extracellulaire (LEC), qui est leur environnement immédiat, est comprise dans d'étroites limites.

■ Le pool interne d'une substance est la quantité de celle-ci dans le LEC.

La quantité d'une substance quelconque contenue dans le LEC constitue un pool aisément disponible. La quantité de substance dans le pool peut être augmentée soit par un apport extérieur (par ingestion le plus communément) soit par sa production par le métabolisme dans l'organisme (● figure 14-1). Une substance peut être perdue par l'organisme soit par excrétion vers l'extérieur, soit par utilisation dans des réactions métaboliques. Pour que la quantité d'une substance reste stable dans l'organisme, les entrées par ingestion ou production métabolique doivent être contrebalancées exactement par les sorties par excrétion ou consommation dans le métabolisme. Cette relation entre les entrées et les sorties, qui est extrêmement importante pour l'homéostasie, définit le concept d'équilibre. Toutes les modalités possibles d'entrée et de sortie ne sont pas le fait de toutes les substances présentes dans les milieux liquides de l'organisme. Par exemple, le sel n'est ni synthétisé, ni consommé dans l'organisme de sorte que la stabilité de la concentration de sel dans celui-ci dépend uniquement de l'équilibre entre l'ingestion et l'excrétion du sel.

Le pool d'une substance du LEC peut de plus être modifié par son transfert dans des stocks contenus dans les cellules ou les os. En cas d'excès ou de déficit global d'une telle substance, le stock peut être augmenté ou réduit de façon à maintenir sa concentration dans le LEC dans les limites fixées par l'homéostasie. À titre d'exemple, après un repas, quand il entre plus de glucose dans le plasma qu'il n'en est consommé par les cellules, il y a stockage temporaire du glucose sous forme





● FIGURE 14-1

Pool d'une substance dans l'organisme ; entrées et sorties

de glycogène dans les cellules du foie et des muscles. L'organisme peut puiser dans le stock entre les repas afin de maintenir la concentration de glucose dans le plasma alors qu'il n'en arrive pas de l'extérieur. Toutefois, la capacité de stockage est limitée. La concentration d'une substance peut rester transitoirement normale grâce aux échanges internes entre les stocks et le LEC mais, à la longue, le déficit ou l'excès de cette substance doit être compensé par l'ajustement des entrées dans l'organisme ou des sorties hors de celui-ci.

### ■ Pour qu'une substance reste en équilibre dans le LEC il faut que les entrées soient égales aux sorties

Quand les entrées totales sont égales aux sorties totales, il y a **équilibre stable**. Quand les entrées dépassent les sorties le **bilan est positif** et la quantité totale de substance dans l'organisme augmente ; inversement quand les sorties dépassent les entrées, le **bilan est négatif** et la quantité totale de substance dans l'organisme diminue.

La modification de n'importe quelle modalité d'entrée ou de sortie d'une substance donnée peut faire changer sa concentration plasmatique. Pour l'homéostasie, toute modification des entrées doit être contrebalancée par une modification correspondante des sorties (par exemple l'augmentation de l'ingestion de sel doit être contrebalancée par celle de son excrétion dans l'urine) et inversement, toute augmentation de l'excrétion doit être compensée par celle de l'ingestion. Il faut donc des moyens de contrôle pour que l'équilibre stable soit durable. Cependant toutes les entrées et sorties ne sont pas contrôlées. En règle générale les entrées de constituants du plasma sont peu contrôlées ou ne le sont pas du tout. Par exemple nous ingérons souvent de l'eau et du sel non pas parce que c'est nécessaire mais parce que nous en avons envie de sorte que leur entrée est très variable. De même il n'y a pas de contrôle de la production interne de l'ion  $H^+$  qui entre dans les liquides de l'organisme. Le sel, l'eau et les

ions  $H^+$  peuvent être perdus en quantité variable vers l'environnement par le tube digestif (vomissements), la peau (sudation) ou d'autres voies sans lien avec leur équilibre dans l'organisme. Ce sont des ajustements de leur excrétion urinaire qui sont responsables du maintien du volume et de la composition des liquides de l'organisme dans les limites compatibles avec la vie malgré les variations considérables des entrées et des pertes incontrôlées de ces substances.

C'est à l'exposé du contrôle de l'équilibre hydrique (maintien de l'équilibre de l'eau et du sel) et de l'équilibre acido-basique (maintien de l'équilibre de l'ion  $H^+$ ) qu'est consacré ce chapitre.

## ÉQUILIBRE DE L'EAU

L'eau est de loin le plus abondant des constituants de l'organisme et correspond à 60 % en moyenne (40 à 80 %) du poids du corps. Le contenu en  $H_2O$  de l'organisme est relativement constant sur de longues périodes à cause de l'efficacité des reins dans le contrôle de l'équilibre hydrique. C'est la variabilité du tissu adipeux (graisse) pauvre en  $H_2O$  qui explique la grande étendue de variation de la quantité d' $H_2O$  de l'organisme entre les individus. Le plasma contient 90 % d' $H_2O$ . Les parties molles, peau, muscles et viscères en contiennent 70 à 80 %. Le squelette en contient 22 % et le tissu adipeux, le plus pauvre en  $H_2O$ , 10 % seulement. Ainsi la minceur correspond à un fort contenu en eau, l'obésité à un faible contenu à cause de l'importance du tissu adipeux pauvre en eau.

### ■ L'eau est répartie entre les compartiments liquidiens intra- et extracellulaire

L' $H_2O$  de l'organisme est réparti en deux grands compartiments : le **liquide intracellulaire (LIC)** contenu dans les cellules, et le **liquide extracellulaire (LEC)** qui les entoure



▲ **TABEAU 14.1**

Compartiments liquidiens de l'organisme

| COMPARTIMENTS                        | VOLUME (litres) | POURCENTAGE DU LIQUIDE TOTAL | POURCENTAGE DU POIDS DU CORPS |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Liquides totaux</b>               | 42              | 100%                         | 60%                           |
| <b>Liquide intracellulaire (LIC)</b> | 28              | 67                           | 40                            |
| <b>Liquide extracellulaire (LEC)</b> | 14              | 33                           | 20                            |
| <i>Plasma</i>                        | 2,8             | 6,6<br>(20% du LEC)          | 4                             |
| <i>Liquide interstitiel</i>          | 11,2            | 26,4<br>(80% du LEC)         | 16                            |

(▲ tableau 14-1). (Les termes d'eau et de liquide sont souvent employés de façon interchangeable. Cet usage n'est pas strictement correct car il fait abstraction des substances dissoutes dans les liquides de l'organisme mais est acceptable du fait de la très forte proportion d'eau dans ceux-ci).

#### RÉPARTITION D'H<sub>2</sub>O DANS LES GRANDS COMPARTIMENTS LIQUIDIENS

Le LIC contient environ les deux tiers du volume de l'H<sub>2</sub>O totale de l'organisme. Bien que chaque cellule soit un minuscule compartiment liquidien, il y a suffisamment d'analogies entre les milliards de compartiments cellulaires pour qu'ils soient considérés collectivement comme un seul compartiment.

Le tiers restant de l'H<sub>2</sub>O totale, qui constitue le compartiment liquidien extracellulaire, est subdivisé en plasma et liquide interstitiel. Le plasma, qui constitue environ le cinquième du LEC est la partie liquide du sang. Le liquide interstitiel, qui constitue environ les quatre cinquièmes du LEC, est le liquide qui se trouve dans les espaces intercellulaires. On l'appelle parfois le liquide des tissus et c'est le véritable environnement dans lequel baignent les cellules.

#### PETITS COMPARTIMENTS DU LEC

La lymphe et les liquides transcellulaires, dont le volume est minime, font aussi partie du LEC. La lymphe est le liquide qui, venant du liquide interstitiel, regagne le plasma par le système lymphatique en traversant les ganglions lymphatiques qui font partie du système de défense immunitaire (cf. p. 296). Les

liquides transcellulaires sont de petits volumes de liquides sécrétés par des cellules spécialisées dans de petites cavités où ils remplissent des fonctions spécifiques. Un exemple en est le *liquide céphalorachidien* qui entoure, protège et nourrit l'encéphale et la moelle épinière. Pour important que soit leur rôle, les liquides transcellulaires ne sont qu'une toute petite partie de l'eau totale et peuvent être négligés quand on traite du bilan hydrique de l'organisme.

#### ■ La composition du plasma et du liquide interstitiel est similaire mais le LEC et le LIC sont très différents

Il y a plusieurs barrières entre les compartiments liquidiens de l'organisme ce qui limite à des degrés différents les mouvements d'H<sub>2</sub>O entre eux.

#### PAROI DES VAISSEAUX SANGUINS : BARRIÈRE ENTRE LE PLASMA ET LE LIQUIDE INTERSTITIEL

Les deux compartiments du LEC, le plasma et le liquide interstitiel, sont séparés par la paroi des vaisseaux sanguins. Cependant, l'échange d'H<sub>2</sub>O et de constituants du plasma, à l'exception des protéines, a lieu librement en permanence à travers les pores de la fine paroi des capillaires. De ce fait, le plasma et le liquide interstitiel ont pratiquement la même composition hormis le fait qu'il n'y a pratiquement pas de protéines dans le liquide interstitiel. Toute modification dans l'un des compartiments du LEC est reproduite rapidement dans l'autre en raison de ces échanges continuels.

#### MEMBRANE CELLULAIRE : BARRIÈRE ENTRE LE LEC ET LE LIC

À l'opposé de la composition quasiment identique des compartiments intravasculaire et interstitiel, la composition du LIC est très différente de celle du LEC (● figure 14-2). Chaque cellule est entourée par la membrane cellulaire qui est très sélective et ne laisse passer que certaines substances. Les transports à travers la membrane cellulaire sont actifs ou passifs et peuvent être très sélectifs. Les principales différences entre le LIC et le LEC sont : 1) la présence dans le LIC des protéines qui ne peuvent pas sortir des cellules ; 2) l'inégalité de la concentration de Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> et des anions qui les accompagnent causée par l'activité de l'AT-Pase Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> membranaire présente dans toutes les cellules. Cette pompe fait sortir Na<sup>+</sup> des cellules et y fait entrer K<sup>+</sup> ; c'est pour cela que Na<sup>+</sup> est le principal cation du LEC et K<sup>+</sup> celui du LIC.

À l'exception de la très faible proportion des ions intra- et extracellulaires qui participent au potentiel de membrane, il y a équilibre entre la plupart des ions du LEC et du LIC. Dans le LEC, Na<sup>+</sup> est accompagné principalement par le chlore Cl<sup>-</sup> et à un moindre degré par le bicarbonate HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Tandis que les principaux anions intracellulaires sont le phosphate PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> et les protéines porteuses de charges négatives.

#### ■ L'équilibre hydrique est maintenu grâce à la régulation du volume et de l'osmolarité du LEC

Le LEC sert d'intermédiaire entre les cellules et l'environnement. Tout échange d'H<sub>2</sub>O et de substance entre le LIC et le monde extérieur passe obligatoirement par le LEC. L'eau qui entre dans l'organisme gagne en premier le LEC, celle qui en sort vient initialement de celui-ci.



le voir, le contrôle par les reins du volume de l'urine est un élément crucial de la régulation au long cours de la pression artérielle.

■ **Le contrôle du bilan du sel est primordial pour la régulation du volume du LEC**

Le sodium et les anions qui l'accompagnent sont responsables de plus de 90 % de l'osmolarité du LEC. Comme les reins sont responsables de la conservation du sel, ils le sont automatiquement de celle de H<sub>2</sub>O puisque celle-ci suit le sel par osmose. La solution de sel conservée est isotonique (cf. p. 55). Plus il y a de sel dans le LEC et plus il y a d'eau dans celui-ci. La quantité de sel ne change pas sa concentration car l'eau l'accompagne toujours de façon à maintenir l'osmolarité normale, c'est-à-dire la concentration normale de sel. La quantité totale de Na<sup>+</sup> du LEC détermine donc le volume de celui-ci de sorte que la régulation de ce volume dépend avant tout du contrôle du bilan du sel.

Pour que le bilan de sodium soit équilibré il faut que les entrées et les sorties de sel soient égales de sorte qu'il n'y ait ni accumulation ni perte de sel par l'organisme.

**L'INGESTION DE SEL N'EST PAS CONTRÔLÉE**

La seule voie d'entrée de sel est l'ingestion qui porte habituellement sur des quantités très supérieures aux pertes obligatoires de sel. Dans l'exemple du ▲ tableau 14-2, l'ingestion de sel est de 10,5 g par jour (l'apport quotidien de sel d'un régime normal dans le monde occidental est de 10 à 15 g par jour mais nombreux sont ceux qui s'efforcent de le réduire). Cependant, un demi-gramme de sel serait suffisant pour compenser les pertes obligatoires normales par la sueur et les fèces.

Puisque l'ingestion de sel est typiquement très supérieure aux besoins, il ne s'agit pas d'une grandeur contrôlée. Les carnivores (mangeurs de viande) et les omnivores (mangeurs de viande et de plantes, comme les humains) ont un apport suffisant de sel dans la viande fraîche (qui contient beaucoup de LEC riche en sel) et n'ont pas normalement d'appétence pour plus de

sel. À l'opposé, les herbivores (mangeurs de plantes), dont le régime est pauvre en sel, ont soif de sel et peuvent parcourir des kilomètres pour en trouver. Les humains consomment du sel par plaisir plus que par nécessité sauf en cas de déplétion extrême en sel causée par le déficit en aldostérone, l'hormone de la conservation du sel.

**PRÉCISION DU CONTRÔLE DE L'ÉLIMINATION DE SEL DANS L'URINE**

L'excès de sel ingéré doit être excrété dans l'urine afin que le bilan de sel soit équilibré. Les trois façons de perdre du sel sont les pertes obligatoires par les fèces et par la sueur et l'excrétion contrôlée dans l'urine (▲ tableau 14-2). La quantité de sel perdu dans la sueur est déterminée uniquement par les besoins de la régulation de la température du corps et non pas par l'état du bilan du sel. De même la petite quantité de sel perdu dans les fèces n'est pas contrôlée. Hormis en cas de sudation abondante ou de diarrhée, la perte obligatoire de sel n'est guère supérieure à 0,5 g par jour.

Comme la quantité de sel ingéré est typiquement très supérieure à la faible perte obligatoire, il faut que les reins excrètent dans l'urine l'excès de sel afin d'en maintenir en équilibre le bilan. Dans l'exemple précédent, les reins excrètent 10 g de sel par jour et les entrées sont ainsi égales aux sorties. En contrôlant la quantité de sel excrété (c'est-à-dire en contrôlant l'excrétion du Na<sup>+</sup> que le Cl<sup>-</sup> accompagne) les reins gardent constante la masse de Na<sup>+</sup> contenu dans le LEC malgré les changements de l'ingestion de Na<sup>+</sup> ou les pertes inhabituelles par la sueur ou la diarrhée. Du fait de la régulation de la masse totale de Na<sup>+</sup> le volume du LEC reste constant dans les limites étroites qui permettent le fonctionnement normal de l'appareil circulatoire.

Les changements de volume du LEC consécutifs à ceux du pool de sel déclenchent des réponses rénales compensatrices pour les corriger rapidement. Le sodium est filtré librement dans les glomérules et réabsorbé activement mais n'est pas sécrété par les tubules du néphron. La quantité de Na<sup>+</sup> excrété dans l'urine est donc la différence entre Na<sup>+</sup> filtré et Na<sup>+</sup> réabsorbé :

$$\text{Na}^+ \text{ excrété} = \text{Na}^+ \text{ filtré} - \text{Na}^+ \text{ réabsorbé}$$

La quantité de Na<sup>+</sup> excrété dépend donc 1) de la filtration glomérulaire (DFG) et 2) surtout de la réabsorption tubulaire, deux processus que nous avons déjà étudiés et sur lesquels nous revenons ici à propos du contrôle au long cours du volume du LEC et de la pression artérielle.

• *Effet du DFG sur la quantité de Na<sup>+</sup> filtré.* La quantité de Na<sup>+</sup> filtré est égale au produit de la concentration de Na<sup>+</sup> dans le plasma par le DFG. À concentration de Na<sup>+</sup> constante dans le plasma, toute variation du DFG correspond à la modification correspondante de la quantité filtrée de Na<sup>+</sup> et du liquide qui l'accompagne. Ainsi, du DFG dépend la quantité de Na<sup>+</sup> filtré par minute. Le changement du DFG et celui concomitant de la quantité de Na<sup>+</sup> et de liquide filtrés font partie de la voie efférente du réflexe des barorécepteurs déclenché par une variation de la pression artérielle (cf. ● figure 13-7, p. 413). Il faut bien réaliser que la quantité de sel filtré fait partie des arcs réflexes réglant la pression artérielle. Les variations du pool de Na<sup>+</sup> dans l'organisme ne sont pas perçues elles-mêmes mais le sont indirectement à partir des changements de la pression artérielle consécutifs aux variations de volume du LEC liées à celles du

▲ **TABLEAU 14-2**  
Bilan du sel

| ENTRÉES   |                   | SORTIES                                        |                   |
|-----------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Route     | Quantité (g/jour) | Route                                          | Quantité (g/jour) |
| Ingestion | 10,5              | Pertes obligatoires dans les fèces et la sueur | 0,5               |
|           |                   | Excrétion contrôlée dans l'urine               | 10,0              |
| Total     | 10,5              | Total                                          | 10,5              |



## Un conflit potentiellement fatal : les muscles squelettiques et les mécanismes de refroidissement se disputent un volume plasmatique inadéquat

De plus en plus de personnes de tout âge participent à des programmes de marche ou de course à pied pour améliorer leur condition physique et réduire le risque de maladie cardio-vasculaire. Dans les régions où il y a de fortes variations saisonnières de la température, l'exercice en plein air peut être dangereux pendant la période de transition entre les fraîches journées de printemps et les journées chaudes et humides de l'été. Si l'intensité de l'exercice n'est pas modifiée tant que le sujet n'est pas adapté à la chaleur de l'environnement, la déshydratation et la perte de sel peuvent être cause de crampes, d'épuisement, de coup de chaleur et même de mort.

L'acclimatement est l'adaptation progressive de l'organisme en vue du maintien de l'homéostasie en réponse à une modification durable des propriétés physiques de l'environnement, comme le changement de température. Au cours de l'exercice à la chaleur en l'absence d'adaptation, l'organisme est confronté à un dilemme. Pendant l'exercice, il est nécessaire qu'un grand débit de sang aille aux muscles pour leur apporter l'O<sub>2</sub> et les nutriments et pour les débarrasser des déchets produits en quantité. Les muscles actifs produisent aussi de la chaleur. Pour maintenir la température du corps malgré l'augmentation de la production de chaleur, le débit de sang dans la peau augmente de sorte que la perte de chaleur par le sang chaud venu de la profondeur au profit de l'environnement est accrue. Si la température ambiante est plus haute que celle du corps, il ne peut pas y avoir de perte de cha-

leur par le sang vers l'environnement malgré la vasodilatation cutanée extrême. Il y a même gain de chaleur par l'organisme à partir de l'environnement chaud ce qui aggrave le dilemme. Du fait que l'augmentation du débit de sang vers les muscles et vers la peau est plus importante que dans un environnement frais, le cœur doit battre plus vite et pomper un plus grand volume d'éjection dans un environnement chaud pour une même intensité de l'exercice. L'augmentation du travail mécanique du cœur contribue à la production de chaleur.

Grâce à l'augmentation de la production de sueur, le refroidissement dû à l'évaporation contribue à la régulation de la température du corps en cas de production de chaleur en excès. Chez un sujet non acclimaté, le débit maximal de sueur est d'environ 1,5 litre par heure. Ce n'est pas seulement de l'eau qui est perdue par la sueur, mais aussi du sel capable de retenir l'eau. La perte résultante du volume plasmatique due à la sudation réduit la quantité de sang disponible pour les muscles actifs et pour le refroidissement par vasodilatation cutanée.

Il y a une fréquence cardiaque maximale. En cas d'exercice à forte puissance, quand la fréquence cardiaque maximale et la capacité maximale de pompage du cœur sont atteintes, les muscles gagnent la compétition pour l'approvisionnement en sang. Il y a vasoconstriction cutanée au détriment du refroidissement de l'organisme mais au profit du maintien de la pression artérielle. Si l'exercice se prolonge, la température du corps monte et l'épuisement

dû à la chaleur (pouls faible et rapide, hypotension, sueur abondante et désorientation) ou le coup de chaleur (dépassement des possibilités du centre thermorégulateur du thalamus, peau chaude et sèche, confusion ou coma et éventuellement mort) peuvent se produire. De fait, il meurt chaque année des marathoniens par temps chaud et humide.

Par contre, si le sujet s'entraîne à une intensité réduite et raisonnable pendant deux semaines dans un environnement chaud, les adaptations suivantes lui permettent de récupérer la capacité d'exercice qu'il avait en climat tempéré : 1) l'augmentation du volume plasmatique, qui peut aller jusqu'à 12 % permet l'apport suffisant de sang aux muscles actifs et à la peau pour le refroidissement du corps ; 2) la sudation commence plus tôt ce qui réduit l'augmentation de température du corps avant le déclenchement de ce mécanisme de refroidissement ; 3) la production de sueur est multipliée jusqu'à trois fois, soit 4 litres par heure environ, ce qui augmente le refroidissement par évaporation et réduit le besoin du refroidissement dû à la vasodilatation (la sueur qui ruisselle sans être évaporée ne contribue pas au refroidissement, NdT, cf. p. 470) ; 4) la sueur est plus diluée, ce qui limite la perte de sel dont l'effet de rétention d'eau par osmose contribue au maintien du volume plasmatique. Ces adaptations prennent une quinzaine de jours et ont lieu seulement si le sujet s'entraîne à la chaleur. Il faut être patient pour pouvoir faire en toute sécurité de gros efforts physiques par temps chaud.

### IMPORTANCE DE LA RÉGULATION DE L'OSMOLARITÉ DU LEC

Dans toutes les circonstances où il y a perte ou gain d'eau libre (perte ou gain d'eau sans déficit ou excès concomitant de substances dissoutes) il y a modification de l'osmolarité du LEC. La perte d'H<sub>2</sub>O libre par le LEC cause l'augmentation de la concentration de substances dissoutes et de l'osmolarité de celui-ci ; le LEC devient hypertonique (cf. p. 55). En cas d'excès d'H<sub>2</sub>O libre dans le LEC, les substances dissoutes sont plus diluées et l'osmolarité diminue ; le LEC devient hypotonique. En cas de changement de l'osmolarité du LEC par rapport à celle du LIC, de l'eau entre ou sort des cellules par osmose selon que le LEC est moins ou plus concentré que le LIC.

L'osmolarité du LEC doit donc être réglée pour éviter des gains ou pertes indésirables d'H<sub>2</sub>O par les cellules. Ce qui compte c'est le maintien de l'osmolarité du LEC dans de très

étroites limites pour éviter le gonflement ou la diminution de volume des cellules par suite de l'entrée ou de la sortie d'eau.

Nous allons étudier les déplacements d'eau entre le LIC et le LEC quand celui-ci devient hypo- ou hypertonique par rapport au LIC. Nous verrons ensuite comment le bilan hydrique et par conséquent l'osmolarité du LEC sont réglés avec précision de façon à minimiser des changements néfastes du volume cellulaire.

### ■ En cas d'hypertonie du LEC les cellules perdent de l'eau et rétrécissent



L'hypertonie du LEC, ou concentration excessive en substances dissoutes, est habituellement associée à la déshydratation, c'est-à-dire au bilan négatif de l'H<sub>2</sub>O libre.



afin d'éviter les mouvements d'eau néfastes par osmose entre le LIC et le LEC. Pour que le bilan hydrique soit en équilibre, il faut que les entrées soient égales aux sorties d'eau.

ORIGINE DES ENTRÉES D'H<sub>2</sub>O

- Le bilan quotidien normal (▲ tableau 14-3) correspond à l'entrée de guère plus d'un litre d'eau de boisson.
  - De façon a priori surprenante, il en entre à peu près autant par l'ingestion d'aliments solides : les muscles, qui constituent la viande, contiennent environ 75 % d'eau ; les fruits et légumes en contiennent de 60 à 90 %.
  - La troisième source d'eau est l'eau produite au cours du métabolisme. Les réactions chimiques intracellulaires convertissent les nutriments et l'O<sub>2</sub> en énergie avec production concomitante de CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O. L'eau d'origine métabolique gagnée par le LEC est d'environ 350 ml/jour en moyenne.
- Au total les entrées d'eau sont d'environ 2,6 litres/jour en moyenne. Une autre source possible, souvent employée au cours de traitements, est l'injection intraveineuse de solutions.

ORIGINE DES PERTES D'H<sub>2</sub>O

- Du côté des pertes, environ 1 litre d'H<sub>2</sub>O est perdu chaque jour sans que l'on s'en rende compte. C'est la perte insensible d'eau par les poumons et par l'évaporation à la surface de la peau. Au cours de la ventilation pulmonaire l'air inspiré est saturé en H<sub>2</sub>O dans les voies aériennes et une partie de cette eau est perdue quand l'air humidifié est expiré. Normalement on ne s'aperçoit pas de cette perte d'eau mais par temps froid la vapeur d'eau se condense de sorte que l'on voit la « buée » que l'on expire. L'autre perte insensible d'H<sub>2</sub>O est l'évaporation à la surface de la peau qu'il ne faut pas confondre avec l'écoulement de sueur. Des molécules d'eau peuvent diffuser au travers des cellules de la peau et s'évaporer sans que l'on s'en aperçoive. Heureusement, la perte d'eau par la peau est limitée par l'imperméabilité relative de sa couche externe kératinisée (cf. p. 37). Quand cette protection est perdue, par exemple à la suite d'une brûlure étendue,

la perte d'eau et de substances dissoutes par la surface brûlée peut causer un profond déséquilibre du bilan hydrique.

- La perte sensible d'H<sub>2</sub>O par la peau (celle dont on se rend compte) se fait sous forme de sueur. À la température ambiante de 20 °C, la perte de sueur est d'environ 100 ml/jour ; mais la quantité de sueur perdue varie beaucoup en fonction de la température et de l'humidité ambiantes et de l'activité physique. Elle peut être nulle ou atteindre jusqu'à 4 litres par temps très chaud.
  - Il y a aussi perte d'H<sub>2</sub>O dans les fèces, normalement guère plus de 100 ml/jour. Pendant la formation des fèces dans le gros intestin, la plupart de l'H<sub>2</sub>O du contenu intestinal est réabsorbée ce qui aboutit à conserver du liquide et à solidifier le contenu intestinal à évacuer. Des pertes supplémentaires d'H<sub>2</sub>O ont lieu en cas de vomissements ou de diarrhée (par exemple au cours du choléra les vomissements et la diarrhée considérable sont cause de déshydratation aiguë souvent mortelle en l'absence de traitement consistant en apport d'autant d'eau et d'électrolytes qu'il en est perdu ; toute diarrhée du nouveau-né et de la première enfance fait courir le même risque de déshydratation aiguë, NdT).
  - La plus importante des sorties d'eau est l'excrétion d'urine dont environ 1,5 litre est produit chaque jour.
- Les sorties totales d'eau sont de 2,6 litres/jour et sont égales aux entrées dans l'exemple du ▲ tableau 14-3. Ceci n'est pas le fait du hasard. Normalement, pour que le bilan d'eau soit équilibré, il faut que les sorties et les entrées d'eau soient égales.

FACTEURS RÉGLÉS POUR ÉQUILIBRER LE BILAN HYDRIQUE

Des diverses voies d'entrée et de sortie d'H<sub>2</sub>O, deux seulement sont ajustables en vue du maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme. Du côté des entrées, il s'agit de la soif dont dépend l'ingestion d'H<sub>2</sub>O, du côté des sorties il s'agit de l'excrétion d'urine par les reins. Les variations du débit urinaire sont le mécanisme fondamental d'équilibration du bilan hydrique comme ceci sera exposé plus loin.

D'autres entrées et sorties sont aussi ajustables mais ceci n'a pas pour but l'équilibration du bilan hydrique ; la prise d'aliments est l'un des facteurs de la régulation de l'équilibre énergétique et la sudation est importante pour la thermorégulation. La production métabolique d'H<sub>2</sub>O et les pertes insensibles d'eau échappent à tout contrôle.

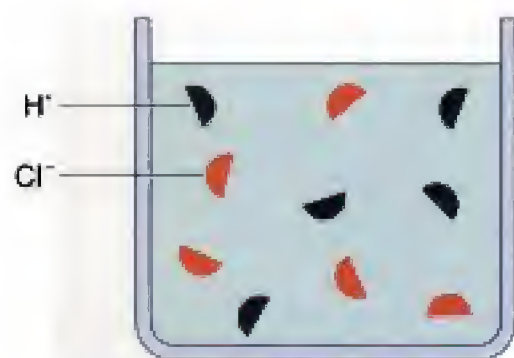
CONTRÔLE PAR L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE DE LA SORTIE D'EAU DANS L'URINE

Les fluctuations de l'osmolarité du LEC causées par l'inégalité des entrées et des sorties d'H<sub>2</sub>O sont rapidement compensées par l'ajustement de l'excrétion urinaire d'H<sub>2</sub>O sans modification de celle du sel ; en d'autres termes, la quantité d'H<sub>2</sub>O libre conservée ou éliminée peut changer rapidement en vue du retour de l'osmolarité du LEC à sa valeur normale sous l'effet de la variation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (cf. p. 432). Dans la plus grande partie du néphron, la réabsorption d'H<sub>2</sub>O est importante pour la régulation du volume du LEC parce qu'elle est accompagnée par la réabsorption proportionnelle du Na<sup>+</sup>. Par contre, dans le tubule distal et le tube collecteur, la réabsorption d'H<sub>2</sub>O libre peut avoir lieu sans réabsorption concomitante de sel à cause du gradient osmotique de la médulla rénale qu'ils traversent. L'hormone antidiurétique augmente la perméabilité à

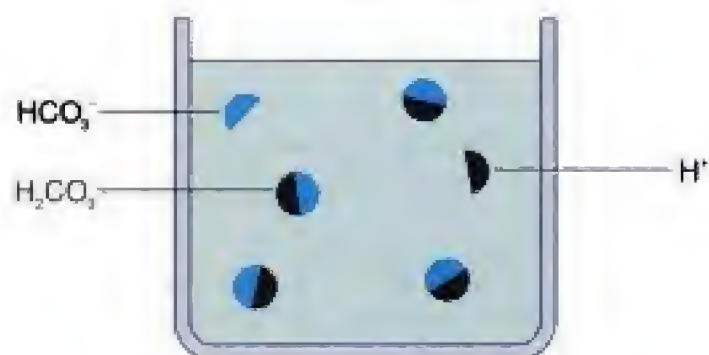
▲ TABLEAU 14-3  
Bilan quotidien de l'eau

| ENTRÉES                                      |                    | SORTIES                                    |                    |
|----------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| Route                                        | Quantité (ml/jour) | Route                                      | Quantité (ml/jour) |
| Ingestion de liquide                         | 1 250              | Pertes insensibles                         | 900                |
| H <sub>2</sub> O des aliments                | 1 000              | (par les poumons et l'évaporation cutanée) |                    |
| H <sub>2</sub> O produite par le métabolisme | 350                | Sueur                                      | 100                |
|                                              |                    | Fèces                                      | 100                |
|                                              |                    | Urine                                      | 1 500              |
| Total                                        | 2 600              | Total                                      | 2 600              |





**Acide fort (HCl)**  
(a)



**Acide faible (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)**  
(b)

● = Acide non dissocié      ● = Anion libre  
● = Ion H<sup>+</sup> libre

## Le pH est utilisé pour exprimer la concentration en ions hydrogène [H<sup>+</sup>]

Le concept de pH a été développé pour exprimer plus commodément [H<sup>+</sup>]. Le pH est le logarithme à base 10 de l'inverse de la concentration en ions H<sup>+</sup> :

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$$

Cette formule paraît intimidante, mais il suffit de retenir que [H<sup>+</sup>] étant au dénominateur, une forte [H<sup>+</sup>] correspond à un pH bas et une faible [H<sup>+</sup>] à un pH haut. Il n'est pas nécessaire de savoir ce qu'est un logarithme pour comprendre cette relation.

Le pH de l'eau pure est 7,0 ce qui est la neutralité chimique. Quand le pH est inférieur à 7,0, la concentration d'ion H<sup>+</sup> est plus grande que celle de l'eau pure et la solution est dite acide.

### FIGURE 14-6

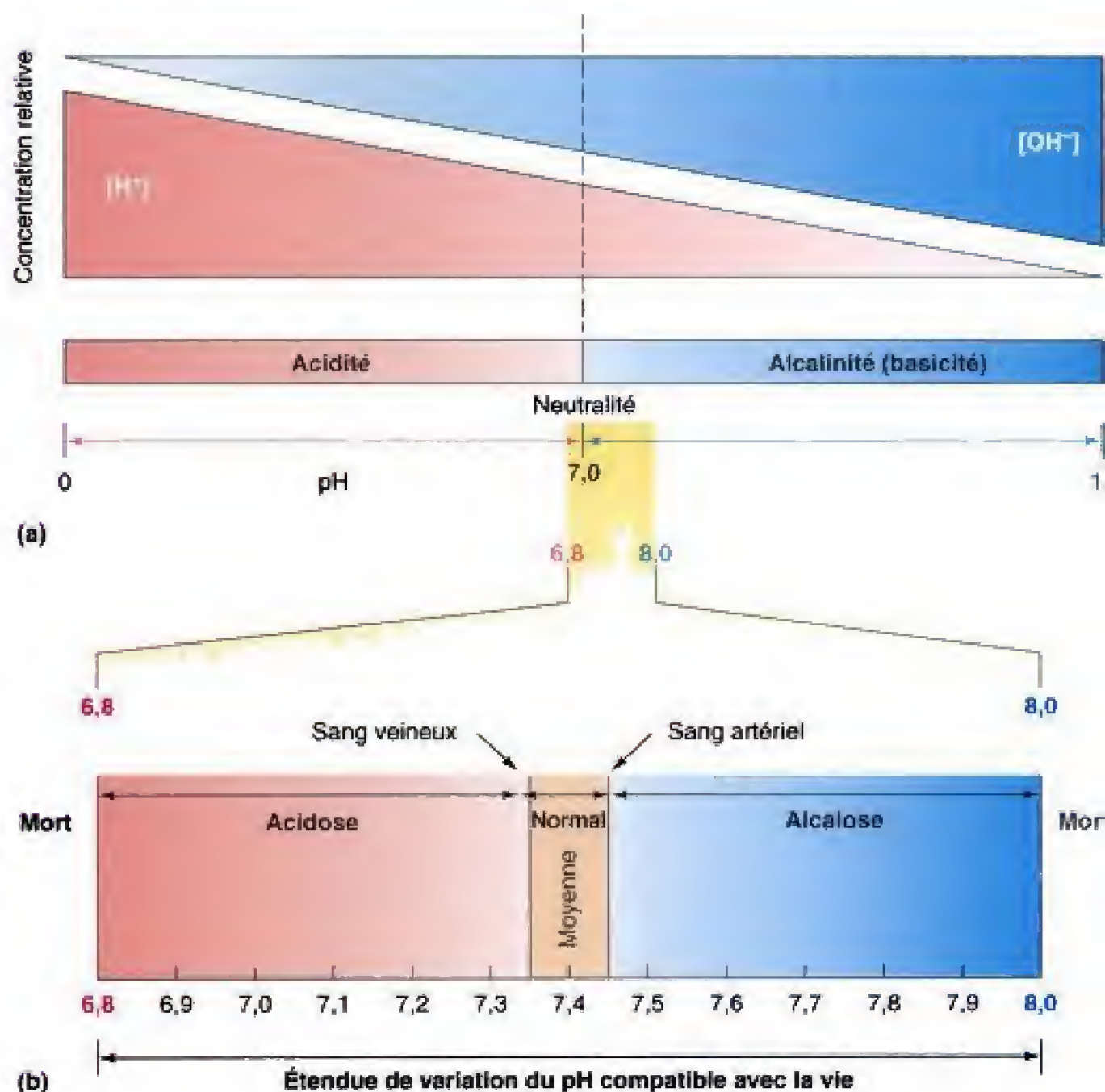
**pH ; considérations de chimie et de physiologie** a) Relation entre le pH et la concentration relative d'H<sup>+</sup> et de base (OH<sup>-</sup>) en condition neutre, acide et alcaline. b) pH dans les conditions normales et en cas d'acidose et d'alcalose

### FIGURE 14-5

**Acides fort et faible** a) Cinq molécules d'acide fort. Un acide fort, comme l'acide chlorhydrique se dissocie complètement en anion et H<sup>+</sup> en solution. b) Cinq molécules d'acide faible. Un acide faible, comme l'acide carbonique, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se dissocie partiellement en anion et H<sup>+</sup> en solution.

(HCl) est un exemple d'acide fort ; en solution aqueuse toutes les molécules sont dissociées en H<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> (anion chlore). Dans le cas d'un acide plus faible comme l'acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), une partie seulement des molécules est dissociée en H<sup>+</sup> et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (anion bicarbonate), le reste des molécules restant intact sous la forme H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Du fait que l'acidité dépend seulement des ions hydrogène libres, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est un acide plus faible que HCl parce qu'il libère moins d'ions H<sup>+</sup> que ce dernier pour un même nombre de molécules présentes dans une solution (● figure 14-5).

Une base est une substance qui peut se combiner avec des ions H<sup>+</sup> et les retirer de la solution. Une base forte se combine plus facilement à des ions H<sup>+</sup> qu'une base faible.





## SOURCES DE H<sup>+</sup> DANS L'ORGANISME

1. *Formation d'acide carbonique.* La principale source d'ions H<sup>+</sup> est l'acide carbonique, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, formé à partir du CO<sub>2</sub> produit par le métabolisme. L'oxydation des nutriments dans les cellules fournit de l'énergie, du CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O comme produits finaux. La formation de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à partir de CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O est catalysée par l'anhydrase carbonique (ac). H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se dissocie en H<sup>+</sup> libre et bicarbonate :



2. *Production d'acide pendant la dégradation des nutriments.* Les protéines contenues en abondance dans la viande contiennent beaucoup de soufre et de phosphore. Au cours du clivage de ces molécules, de l'acide sulfurique et de l'acide phosphorique sont produits. Il s'agit d'acides assez forts qui se dissocient en grande partie en libérant des ions H<sup>+</sup> dans le milieu intérieur.

3. *Production d'acide au cours du métabolisme intermédiaire.* De nombreux acides sont produits au cours du métabolisme intermédiaire. C'est par exemple le cas de l'acide lactique produit pendant l'exercice musculaire à forte puissance. Ces acides se dissocient partiellement libérant des ions H<sup>+</sup>.

La formation d'ions H<sup>+</sup> au cours des activités métaboliques est donc continue. Dans certaines maladies, il y a production supplémentaire d'acides et, par suite, d'ions H<sup>+</sup>. Par exemple au

cours du diabète sucré, il y a production de grandes quantités d'acides cétoniques par suite du métabolisme anormal des lipides. Au total les entrées d'ions H<sup>+</sup> sont incessantes, variables et incontrôlées.

## LES TROIS LIGNES DE DÉFENSE CONTRE LES VARIATIONS DE [H<sup>+</sup>]

Le maintien de l'alcalinité normale du LEC (pH = 7,4) malgré l'arrivée incessante d'acide est le fait central de l'équilibre acido-basique. Les ions H<sup>+</sup> libres produits doivent être retirés de la solution et, finalement, éliminés de l'organisme de façon que leur concentration dans les liquides de l'organisme reste dans les limites étroites compatibles avec la vie. Il est aussi nécessaire qu'il y ait des mécanismes capables de faire face aux situations occasionnelles caractérisées par l'alcalinité excessive du LEC.

Il y a trois lignes de défense pour le maintien de [H<sup>+</sup>] dans les limites acceptables malgré le caractère incontrôlé des entrées d'H<sup>+</sup> : 1) les systèmes tampon chimiques, 2) la participation de l'appareil respiratoire à la régulation du pH et 3) la participation des reins à la régulation du pH. Ce sont eux que nous allons étudier maintenant.

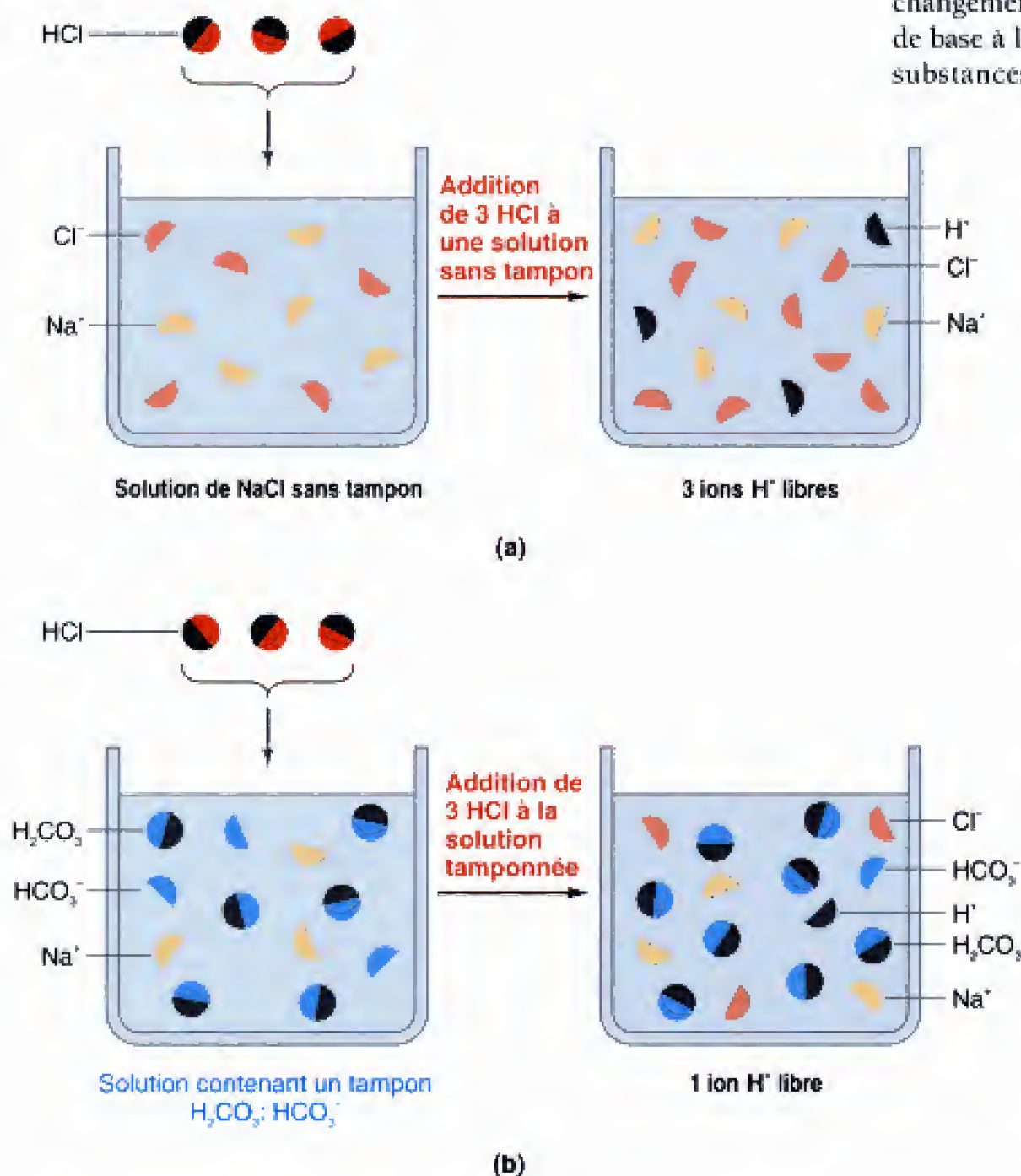
## ■ Les systèmes-tampons-chimiques minimisent les variations de concentration du pH en captant ou en libérant des H<sup>+</sup> libres

Un système tampon chimique est un mélange de deux (ou parfois plus) substances chimiques en solution qui s'oppose au changement de pH en cas d'addition ou d'enlèvement d'acide ou de base à la solution. Un système tampon est fait d'une paire de substances participant à une réaction réversible. L'une d'elles libérant des ions H<sup>+</sup> si [H<sup>+</sup>] tend à baisser, l'autre capable de se lier aux ions H<sup>+</sup> libres, les retirant ainsi de la solution, quand [H<sup>+</sup>] tend à augmenter. Le sens dans lequel a lieu une réaction réversible dépend de la concentration des substances en présence et suit la loi d'action de masse (cf. p. 387).

Un exemple important de système tampon est le couple acide carbonique-bicarbonate (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) qui participe à la réaction réversible suivante :



En cas d'addition d'un acide fort comme HCl à une solution sans tampon, la totalité des ions H<sup>+</sup> produits par sa dissociation reste libre dans la solution (● figure 14-8a) ; par contre, dans le cas où la solution contient le tampon H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> les ions H<sup>+</sup> produits se lient immédiatement à HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pour former H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (● figure 14-8b). L'acide car-



● FIGURE 14-8

**Mode d'action des tampons chimiques** a) Addition de HCl à une solution sans tampon. Tous les ions hydrogène restent libres et contribuent à l'acidité de la solution. b) Addition de HCl à une solution contenant un tampon. Les ions bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), le partenaire basique du mélange tampon, se combinent à certains des ions H<sup>+</sup> les retirant ainsi de la solution de sorte qu'ils ne contribuent plus à son acidité.



bonique  $\text{H}_2\text{CO}_3$  est un acide faible qui se dissocie très partiellement d'où une baisse du pH beaucoup plus faible que celle produite en l'absence de système tampon quand les ions  $\text{H}^+$  produits par la dissociation d' $\text{HCl}$  restent libres dans la solution. À l'inverse si le pH de la solution tend à augmenter à cause de l'addition de base ou de la perte d'acide, le constituant du couple tampon qui en est capable ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) libère des ions  $\text{H}^+$  ce qui s'oppose à la montée du pH.

Il y a dans l'organisme quatre systèmes tampons importants : 1) la paire  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$ , 2) le système des protéines tampons, 3) le système tampon de l'hémoglobine, et 4) le système tampon du phosphate. Chacun a un rôle différent (▲ tableau 14-5).

■ **Le couple  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$  est le système tampon primordial du LEC vis-à-vis des acides autres que l'acide carbonique**

La paire  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$  est le plus important des systèmes tampon du LEC pour amortir les variations de pH dues à d'autres facteurs que le changement de concentration du  $\text{H}_2\text{CO}_3$  produit à partir de  $\text{CO}_2$ . Il s'agit d'un système tampon très efficace pour deux raisons. Premièrement,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  et  $\text{HCO}_3^-$  sont très abondants dans le LEC de sorte que le système est très disponible pour faire face au changement de pH. Deuxièmement, chacun des constituants du système est soumis à des dispositifs de contrôle, les reins dans le cas de  $\text{HCO}_3^-$ , les poumons dans celui du  $\text{CO}_2$  générateur de  $\text{H}_2\text{CO}_3$ .

■ **Le système tampon des protéines est primordial dans les cellules**

Les protéines intracellulaires et plasmatiques sont les tampons les plus abondants du milieu intérieur. Ce sont d'excellents tampons car elles contiennent à la fois des groupements acides et des groupements basiques qui peuvent libérer ou capter des ions  $\text{H}^+$  respectivement. Les protéines intracellulaires sont extrêmement importantes pour tamponner les variations de  $[\text{H}^+]$  dans le LIC en raison de leur abondance. Les protéines plasmatiques, qui

sont en quantité moins abondante, renforcent le système  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$  pour l'effet tampon extracellulaire.

■ **Le système tampon de l'hémoglobine prend en charge les ions  $\text{H}^+$  provenant de l'acide carbonique**

L'hémoglobine (Hb) tamponne les ions  $\text{H}^+$  provenant du  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme et en transit entre les tissus et les poumons. Au niveau des capillaires systémiques, du  $\text{CO}_2$  diffuse continuellement des cellules où il est produit vers le sang. La plupart du  $\text{CO}_2$  forme  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dont une partie se dissocie en  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$ . La plupart des ions  $\text{H}^+$  provenant du  $\text{CO}_2$  produit par les tissus se lie à Hb et n'entraîne pas d'acidification du milieu intérieur. S'il n'y avait pas d'Hb le sang deviendrait trop acide sous l'effet de son enrichissement en  $\text{CO}_2$  au niveau des tissus. Du fait du pouvoir tampon considérable de l'Hb, le sang veineux est à peine plus acide (en réalité moins alcalin) que le sang artériel malgré la grande quantité d'ions  $\text{H}^+$  provenant du  $\text{CO}_2$  qu'il transporte. Dans les poumons les réactions ont lieu en sens inverse et le  $\text{CO}_2$  qui en résulte est expiré.

■ **Le système tampon phosphate est important dans l'urine**

Le système tampon phosphate est constitué par un phosphate acide capable de libérer des ions  $\text{H}^+$  en cas de baisse  $[\text{H}^+]$  et un phosphate basique capable d'accepter un  $\text{H}^+$  quand  $[\text{H}^+]$  augmente. Il s'agit d'un système tampon efficace mais sa concentration est trop faible dans le LEC pour qu'il y ait un rôle important. Comme il y a abondance de phosphates dans les cellules, le système des phosphates est un tampon intracellulaire important à côté du système tampon protéique.

Dans l'urine, c'est un excellent système tampon. Les humains absorbent en général plus de phosphates qu'il n'est nécessaire. Les phosphates en excès filtrés ne sont pas réabsorbés mais restent dans le liquide tubulaire et sont excrétés dans l'urine (car le Tm du phosphate est dépassé). Les phosphates excrétés tamponnent l'urine en captant les ions  $\text{H}^+$  sécrétés dans le liquide tubulaire. Les autres systèmes tampon du milieu intérieur sont absents du liquide tubulaire de sorte qu'ils n'ont aucun rôle lors de la formation de l'urine. La plupart ou la totalité de  $\text{HCO}_3^-$  et de  $\text{CO}_2$  (alias  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) est réabsorbé tandis que Hb et les protéines ne sont même pas filtrées.

■ **Les systèmes tampon sont la première ligne de défense contre les variations de  $[\text{H}^+]$**

Tous les systèmes tampon agissent quasi instantanément en une fraction de seconde pour atténuer les variations du pH. Quand  $[\text{H}^+]$  change, les réactions chimiques réversibles des systèmes tampon se font immédiatement dans la direction qui s'oppose au changement de  $[\text{H}^+]$ . Les systèmes tampon sont, de ce fait, la *première ligne de défense* contre les changements d' $[\text{H}^+]$  puisqu'ils entrent en action les premiers.

Grâce à l'action des systèmes tampon, tout se passe comme si les ions  $\text{H}^+$  disparaissaient des liquides de l'organisme entre le moment de leur production et celui de leur élimination. Il faut insister sur le fait que les systèmes tampon n'éliminent pas réellement hors de l'organisme les ions  $\text{H}^+$ . Ceux-ci sont seulement retirés de la solution et incorporés dans l'un des éléments du sys-

▲ **TABLEAU 14-5**  
Systèmes tampon et leurs rôles principaux

| SYSTÈME TAMPON                                       | PRINCIPAL RÔLE                                                                |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tampon bicarbonate</b><br><b>Acide carbonique</b> | Principal tampon contre les variations d'acides autres que l'acide carbonique |
| <b>Protéines</b>                                     | Tampon essentiel dans le LIC ; également tampon dans le LEC                   |
| <b>Hémoglobine</b>                                   | Tampon essentiel contre l'acide carbonique                                    |
| <b>Phosphate</b>                                     | Tampon important dans l'urine ; également tampon du LIC                       |



tème tampon ce qui supprime leur participation à l'acidification des milieux liquides de l'organisme. Chaque système tampon a une capacité limitée pour « éponger » les ions  $H^+$ , aussi ceux-ci, produits continuellement, doivent être en fin de compte éliminés hors de l'organisme sinon tous les tampons seraient rapidement saturés en ions  $H^+$  et il n'y aurait plus de pouvoir tampon.

L'appareil respiratoire et les reins, qui participent à la régulation du pH, éliminent réellement les ions  $H^+$  au lieu de simplement retirer les ions  $H^+$  libres des liquides de l'organisme, mais ces systèmes de défense sont plus lents à exercer leurs effets ; ils sont étudiés ci-dessous.

■ **L'appareil respiratoire règle  $[H^+]$  en contrôlant l'élimination de  $CO_2$**

L'appareil respiratoire a un rôle important dans l'équilibre acido-basique parce que l'excrétion du  $CO_2$  générateur d'ions  $H^+$  est fonction de la ventilation alvéolaire. L'importance de l'activité respiratoire dépend en partie de la concentration artérielle en  $H^+$  (▲ tableau 14-6).

- Quand  $[H^+]$  artériel augmente pour une raison *métabolique* c'est-à-dire *autre que respiratoire*, les centres respiratoires du tronc cérébral sont stimulés de façon réflexe et la ventilation pulmonaire, qui est responsable de l'échange d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre l'organisme et l'environnement, augmente (cf. p. 399). Avec l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires plus de  $CO_2$  est éliminé vers l'environnement de sorte que moins de  $H_2CO_3$  est formé dans l'organisme ce qui réduit la quantité d'ions  $H^+$  gagnés par les milieux liquides de celui-ci. Comme le  $CO_2$  est générateur d'acide son excrétion équivaut à l'enlèvement d'acide ce qui compense la présence d'acide d'origine métabolique.
- À l'inverse quand  $[H^+]$  baisse, la ventilation pulmonaire diminue ainsi que l'excrétion de  $CO_2$ . De ce fait, le  $CO_2$  d'origine métabolique produit par les cellules diffuse plus vite dans le sang qu'il n'est éliminé par les poumons. Il s'ensuit que du  $CO_2$  formateur d'acide s'accumule dans le sang ce qui tend à faire remonter  $[H^+]$ .

Les poumons sont très importants pour le réglage de  $[H^+]$ . Ils éliminent quotidiennement 100 fois plus d'acide formé à partir de  $CO_2$  que les reins n'éliminent d'acides d'autre origine. En outre, l'appareil respiratoire étant capable de régler  $[CO_2]$  peut ajuster la quantité de  $H^+$  généré par celui-ci de façon à corriger le pH en cas de variations de  $[H^+]$  provenant d'une autre source que l'acide carbonique.

■ **L'appareil respiratoire est la seconde ligne de défense contre les variations de  $[H^+]$**

La régulation de  $[H^+]$  par l'appareil respiratoire n'est pas immédiate et entre en jeu seulement quand la capacité des systèmes tampon à prévenir les variations de  $[H^+]$  est dépassée. Les systèmes tampon agissent instantanément alors que l'ajustement de la ventilation commence seulement au bout de quelques minutes. Si les systèmes tampon n'ont pas corrigé efficacement et rapidement une variation de  $[H^+]$  l'appareil respiratoire entre en action quelques minutes plus tard ; c'est ce qui en fait la *seconde ligne de défense* contre les variations de  $[H^+]$ .

Bien évidemment si les modifications de  $[H^+]$  sont liées à des modifications de  $[CO_2]$  dues à une anomalie respiratoire l'appareil respiratoire ne peut en aucune façon contribuer à la régulation du pH. Par exemple en cas d'acidose due à l'accumulation de  $CO_2$  causée par une affection respiratoire, les poumons ne sont pas en mesure de la compenser en augmentant l'excrétion du  $CO_2$ . Les systèmes tampon, autres que le couple  $H_2CO_3 : HCO_3^-$  et les reins sont les seuls mécanismes disponibles pour corriger les déséquilibres acido-basiques d'origine respiratoire.

■ **Les reins contribuent à l'équilibre acido-basique en agissant sur l'excrétion de  $H^+$  et de  $HCO_3^-$  et sur la sécrétion de  $NH_3$**

Les reins agissent sur le pH des liquides de l'organisme en ajustant trois variables interdépendantes : 1) excrétion de  $H^+$ , 2) excrétion de  $HCO_3^-$ , et 3) sécrétion d'ammoniac ( $NH_3$ ).

▲ **TABEAU 14-6**  
Compensation respiratoire de l'acidose et de l'alcalose de cause autre que respiratoire

| COMPENSATION RESPIRATOIRE                  | ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE |                                                      |                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                            | Normal<br>(pH = 7,4)    | Acidose non respiratoire (métabolique)<br>(pH = 7,1) | Alcalose non respiratoire (métabolique)<br>(pH = 7,7) |
| Ventilation                                | Normale                 | ↑                                                    | ↓                                                     |
| Élimination de $CO_2$                      | Normale                 | ↑                                                    | ↓                                                     |
| Formation d'acide carbonique $H_2CO_3$     | Normale                 | ↓                                                    | ↑                                                     |
| Formation d'ions $H^+$ provenant du $CO_2$ | Normale                 | ↓                                                    | ↑                                                     |



## EXCRÉTION RÉNALE DES IONS $H^+$

Il ne doit pas y avoir d'accumulation d'ions  $H^+$  dans l'organisme bien qu'ils soient produits continuellement par l'activité métabolique. Les systèmes tampon, bien qu'ils s'opposent à la baisse du pH en retirant les ions  $H^+$  libres en solution, verraient finalement leur pouvoir tampon dépassé par la production continue d'acides par le métabolisme. Il est donc nécessaire que des ions  $H^+$  soient éliminés hors de l'organisme en permanence. Les poumons peuvent seulement le faire grâce à l'élimination de  $CO_2$ . C'est aux reins que revient la tâche d'éliminer les ions  $H^+$  provenant des acides sulfurique, phosphorique, lactique et des autres résidus acides. De plus les reins peuvent éliminer des ions  $H^+$  dérivés de l'acide carbonique.

Tous les ions  $H^+$  filtrés sont excrétés mais la plupart des ions  $H^+$  excrétés dans l'urine ont été sécrétés par les tubules (cf. p. 422). Des transporteurs actifs nécessitant de l'énergie de la membrane des cellules tubulaires transfèrent par sécrétion dans la lumière du tubule des ions  $H^+$  en excès dans les capillaires péri-tubulaires. Normalement, les reins sécrètent des ions  $H^+$  et les urines sont acides, leur pH habituel étant autour de 6,0.

L'importance de la sécrétion d'ions  $H^+$  est directement liée à la situation acido-basique du plasma sans qu'interviennent de facteurs hormonaux ou nerveux intermédiaires (● figure 14-9).

- Si  $[H^+]$  dans le plasma circulant dans les capillaires péri-tubulaires est trop forte, les cellules tubulaires sécrètent plus d'ions  $H^+$  en provenance du plasma que normalement en vue de leur élimination dans l'urine.
- À l'inverse, quand  $[H^+]$  dans le plasma est plus faible que normalement, les reins conservent des ions  $H^+$  en réduisant la sécrétion et l'excrétion de  $H^+$ . Les reins n'ayant pas de mécanisme de réabsorption des ions  $H^+$  ne peuvent pas acidifier (augmenter  $[H^+]$ ) le sang ; ils peuvent uniquement s'opposer à la baisse de  $[H^+]$  dans le plasma en réduisant la sécrétion de cet ion.

## EXCRÉTION DE BICARBONATE

Avant d'être éliminés par les reins, les ions  $H^+$  provenant d'acides autres que l'acide carbonique sont pour une bonne part tamponnés par  $HCO_3^-$  du plasma. L'action du rein sur l'équilibre acido-

basique passe aussi par l'ajustement de l'excrétion de  $HCO_3^-$  en fonction de la quantité de  $H^+$  contenue dans le plasma (● figure 14-9).

- Quand  $[H^+]$  plasmatique est supérieur à sa valeur normale, les reins réabsorbent plus de  $HCO_3^-$  que normalement plutôt que de l'excréter, ce qui le rend disponible pour tamponner l'excès d'ions  $H^+$  dans l'organisme.
- Quand  $[H^+]$  plasmatique est trop bas, moins de  $HCO_3^-$  est occupé à tamponner des ions  $H^+$  de sorte que la concentration plasmatique de est plus forte que normalement. Les reins réabsorbent moins de  $HCO_3^-$  et en excrètent donc plus dans l'urine contribuant à réduire la concentration excessive dans le plasma de  $HCO_3^-$  libre.

Il faut bien noter que pour lutter contre l'acidose, les reins acidifient l'urine (en éliminant l'excès de  $H^+$ ) et alcalinisent le plasma (en conservant du  $HCO_3^-$ ) pour ramener le pH à sa valeur normale. Dans le cas opposé, l'alcalose, les reins excrètent une urine alcaline (en excrétant l'excès d' $HCO_3^-$ ) et acidifient le plasma (en conservant  $H^+$ ) (▲ tableau 14-7).

## SÉCRÉTION D'AMMONIAC

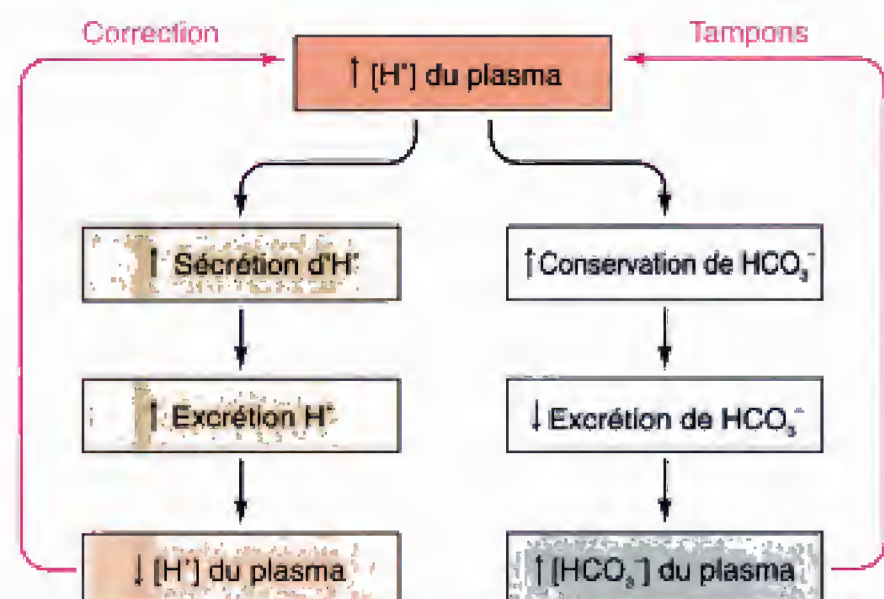
Les transporteurs actifs de  $H^+$  des cellules du tubule sécrètent  $H^+$  contre une différence de concentration considérable jusqu'à ce que l'acidité du liquide tubulaire atteigne environ 800 fois celle du plasma et que cesse la sécrétion d' $H^+$  en raison de la trop forte différence de concentration. À cause de cette limite, les reins ne peuvent pas acidifier l'urine à un pH inférieur à 4,5. Si les ions  $H^+$  restaient libres, ce pH serait atteint avec l'excrétion d'environ 1 % des ions  $H^+$  excrétés quotidiennement à un débit urinaire habituel et l'élimination des 99 % d'ions  $H^+$  restants serait impossible. Pour que la sécrétion d'ions  $H^+$  puisse continuer, la plus grande partie des ions  $H^+$  sécrétés doit être tamponnée dans le liquide tubulaire de sorte qu'ils ne restent pas libres et ne contribuent pas à l'acidité de l'urine.

Le bicarbonate ne peut pas exercer de pouvoir tampon dans l'urine comme dans le LEC car  $HCO_3^-$  et  $H^+$  ne sont pas sécrétés ensemble (celle des deux substances qui est en excès dans le plasma est sécrétée dans l'urine). Il y a par contre deux systèmes tampon importants dans l'urine : 1) les phosphates filtrés et 2) l'ammoniac ( $NH_3$ ) sécrété.

- Le phosphate filtré comme tampon urinaire. Normalement, les ions  $H^+$  sécrétés sont d'abord pris en charge par le système tampon des phosphates du liquide tubulaire car les phosphates d'origine alimentaire en excès sont filtrés et ne sont pas réabsorbés. Le membre basique du système tampon des phosphates fixe des ions  $H^+$  ; il est présent dans l'urine parce qu'il a été absorbé en excès et non pas en vertu de son rôle de tampon. Quand la sécrétion de  $H^+$  est importante, le pouvoir tampon du système phosphate urinaire est dépassé mais les reins ne peuvent pas réagir en excrétant plus de phosphate basique. Seule est contrôlée la réabsorption de phosphate et non pas la quantité excrétée. Une fois que tout le phosphate basique a « épongé » des ions  $H^+$ , l'acidité du liquide tubulaire augmente rapidement. S'il n'y avait pas d'autre système tampon, la sécrétion d'ions  $H^+$  cesserait rapidement car la concentration critique de  $H^+$  libre du liquide tubulaire serait atteinte rapidement.

● FIGURE 14-9

Facteurs contrôlant la sécrétion tubulaire d'ions  $H^+$





de l'estomac au cours de la digestion et normalement réabsorbé secondairement.

2. **Ingestion de médicament alcalins.** Le bicarbonate de soude ( $\text{NaHCO}_3$ ) est une automédication courante en cas de brûlures d'estomac. Le  $\text{NaHCO}_3$  en solution se dissocie en  $\text{Na}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$ . En neutralisant l'acide présent dans l'estomac, soulage les brûlures d'estomac. Mais si plus de  $\text{NaHCO}_3$  qu'il n'est nécessaire est ingéré, l'excès de  $\text{HCO}_3^-$  est absorbé et fait monter  $[\text{HCO}_3^-]$  dans le plasma. Cet excès de  $\text{HCO}_3^-$  fixe des ions  $\text{H}^+$  normalement présents dans le plasma et provenant d'autres sources que l'acide carbonique ce qui fait baisser  $[\text{H}^+]$  libre. (Par contre les médicaments alcalins prescrits pour le traitement de l'hyperacidité gastrique ne sont pas absorbés et ne perturbent pas l'équilibre acido-basique).



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

L'homéostasie repose sur le maintien de l'équilibre des entrées et des sorties de tous les constituants du milieu intérieur. L'équilibre hydrique repose sur le contrôle séparé de l'équilibre du sel et de l'eau. Le contrôle de l'équilibre du sel est d'importance primordiale pour la régulation de la pression sanguine car le sel, par son effet osmotique, est le facteur responsable du volume du LEC dont fait partie le plasma. L'excès de sel dans le LEC conduit à l'augmentation du volume de ce compartiment liquide, ce qui entraîne l'augmentation de la pression sanguine. À l'inverse, le manque de sel entraîne la baisse de la pression sanguine. L'équilibre du sel est maintenu grâce à l'ajustement continu des sorties dans l'urine aux entrées variables et incontrôlées de sel.

Le maintien de l'équilibre hydrique est important pour prévenir les modifications de l'osmolarité du LEC qui entraîneraient

des déplacements d'eau néfastes entre celui-ci et les cellules, déplacements qui causeraient l'augmentation ou la diminution du volume des cellules qui s'opposent, l'une comme l'autre, à leur fonctionnement normal, notamment dans le cas des neurones cérébraux. Le facteur primordial de l'équilibre hydrique est l'ajustement du volume d'eau éliminée dans l'urine en fonction des pertes d'eau incontrôlées par la sudation et les selles en cas de diarrhée ainsi que des entrées d'eau. Celles-ci sont très variables et échappent pour une grande part à tout contrôle malgré l'existence du mécanisme d'ajustement aux besoins de la prise d'eau par l'intermédiaire de la sensation de soif, mécanisme souvent court-circuité dans l'espèce humaine par des facteurs comportementaux.

L'égalité des entrées et des sorties d'ions  $\text{H}^+$  est essentielle pour le maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme dans les limites compatibles avec la vie. Les variations du pH du milieu intérieur causent des modifications de l'excitabilité neuromusculaire, de l'activité d'un grand nombre d'enzymes du métabolisme et de la concentration en  $\text{K}^+$  ce qui peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque graves. Ces désordres sont mortels si le pH sort des limites 6,8 et 8,0.

Les ions  $\text{H}^+$  entrent en permanence et de façon incontrôlée dans les milieux liquides de l'organisme par suite de l'activité métabolique ; or le pH doit être maintenu en permanence autour de 7,4, donc très légèrement alcalin. De même que pour le sel et l'eau, ce sont les reins qui sont les principaux responsables de l'équilibre des ions  $\text{H}^+$  par le biais de l'ajustement à la demande de l'élimination des ions  $\text{H}^+$  dans l'urine. L'appareil respiratoire a un rôle auxiliaire en ajustant à la demande l'élimination de  $\text{CO}_2$ , générateur d'ions  $\text{H}^+$ .

En outre les systèmes tampon sont capables de capter ou de libérer des ions  $\text{H}^+$ , ce qui permet de maintenir transitoirement leur concentration constante jusqu'à ce que les sorties équilibrent les entrées. Un tel mécanisme amortisseur n'existe pas dans le cas de l'eau et du sel.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Concept d'équilibre (pp. 443-444)

- Le pool d'une substance est la quantité de celle-ci dans le LEC
- Les entrées dans le pool se font par ingestion ou par production de la substance par le métabolisme ; les sorties se font par l'excrétion ou l'utilisation par le métabolisme (cf. figure 14-1).
- Pour que le bilan d'une substance soit équilibré, il faut que les entrées et les sorties soient égales.

### Équilibre hydrique (pp. 444-453)

- En moyenne l'organisme contient environ 60 % d'eau. Cette proportion varie entre les individus selon la quantité de graisse (un tissu pauvre en eau) présente dans l'organisme.
- Le liquide intracellulaire (LIC) contient les deux tiers de l'eau totale. Le tiers restant est dans le liquide extracellulaire (LEC) partagé entre le plasma (20 % du LEC) et le liquide interstitiel (80 % du LEC) (cf. tableau 14-1).
- Du fait de la liberté des échanges à travers la paroi des capillaires, la composition du plasma et du liquide interstitiel est pratiquement la même à l'exception des protéines confinées dans le plasma. Par contre la composition du LEC est très différente de

celle du LIC à cause du caractère très sélectif des transports à travers les membranes cellulaires (cf. figure 14-2).

- Les principaux facteurs responsables de l'équilibre hydrique sont la régulation du volume et de l'osmolarité du LEC par l'intermédiaire du contrôle du bilan du sel et de l'eau, respectivement (cf. tableaux 14-2, 14-3 et 14-4).
- À cause de l'effet osmotique du  $\text{Na}^+$ , le principal cation du LEC, toute modification du contenu de cet ion dans l'organisme entraîne un changement correspondant du volume du LEC, volume plasmatique compris, ce qui entraîne secondairement la variation dans la même direction de la pression artérielle. Les variations du volume du LEC et de la pression artérielle sont compensées à long terme par la mise en jeu de la régulation de  $\text{Na}^+$  (cf. tableau 14-4).
- La prise de sel n'est pas contrôlée dans l'espèce humaine, mais l'élimination de sel est l'objet d'ajustements précis. Les mécanismes de régulation réflexe de la pression artérielle agissent sur le DFG et la quantité de  $\text{Na}^+$  filtré par l'intermédiaire des variations de calibre des artéioles afférentes des glomérules. Ils agis-



3. Vrai ou faux.. L'augmentation du  $\text{CO}_2$  peut être le signe d'une acidose respiratoire ou de la compensation rénale délibérée d'une alcalose métabolique
4. Le plus grand compartiment liquide de l'organisme est \_\_\_\_\_
5. Soit le système tampon  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$ . La concentration de \_\_\_\_\_ dépend de l'appareil respiratoire, celle de \_\_\_\_\_ dépend des reins.
6. Lequel des facteurs suivants n'augmente pas la sécrétion d'hormone antidiurétique ?
  - a. hypertonie du LEC
  - b. réduction du volume du LEC à la suite d'une hémorragie
  - c. augmentation de la pression artérielle
  - d. situation stressante.
7. Indiquez *toutes les bonnes réponses* : le pH
  - a. est égal à  $\log 1/[\text{H}^+]$
  - b. est augmenté en cas d'acidose
  - c. tombe quand  $[\text{H}^+]$  augmente
8. Indiquez *toutes les réponses correctes*. L'acidose
  - a. cause l'hyperexcitabilité du système nerveux
  - b. existe quand le pH du plasma tombe en-dessous de 7,35
  - c. se produit quand plus de  $\text{CO}_2$  est éliminé par les poumons qu'il en est produit par le métabolisme
  - d. se produit en cas de perte excessive de  $\text{HCO}_3^-$  en cas de diarrhée abondante.
9. Indiquez *toutes les situations énumérées ci-dessous* dans lesquelles les cellules tubulaires du rein sécrètent  $\text{NH}_3$  :
  - a. quand le pH de l'urine est trop haut
  - b. en cas d'alcalose
  - c. pour permettre la poursuite de la sécrétion d'ions  $\text{H}^+$
  - d. pour tamponner l'excès de  $\text{HCO}_3^-$  filtré
  - e. quand il y a trop de  $\text{NH}_3$  dans les liquides du milieu intérieur.
10. Faire correspondre chaque déséquilibre acido-basique à une cause possible :
 

|                                |                  |
|--------------------------------|------------------|
| _____ 1. acidose respiratoire  | a. vomissements  |
| _____ 2. alcalose respiratoire | b. diabète sucré |

- |                               |                                    |
|-------------------------------|------------------------------------|
| _____ 3. acidose métabolique  | c. obstruction des voies aériennes |
| _____ 4. alcalose métabolique | d. empoisonnement à l'aspirine     |

#### Questions rédactionnelles

1. Expliquer le concept d'équilibre d'une substance dans l'organisme.
2. Décrire brièvement la répartition de l'eau dans l'organisme.
3. Comparer la composition en ions du plasma, du liquide interstitiel et du liquide intracellulaire.
4. Quelles sont les facteurs soumis à régulation dont dépend l'équilibre hydrique de l'organisme ?
5. Pourquoi la régulation du volume du LEC est-elle cruciale ? Exposer rapidement comment ce volume est réglé.
6. Pourquoi la régulation de l'osmolarité du LEC est-elle cruciale ? Comment est-elle réglée ? Quelles sont les causes et les conséquences de l'hypertonie et de l'hypotonie du LEC ?
7. Décrire rapidement les entrées et les sorties intervenant dans le bilan quotidien de l'eau et du sel et indiquer celles qui sont soumises à des mécanismes de contrôle pour le maintien de l'équilibre hydrique.
8. Définir et opposer un acide et une base.
9. Décrire la relation qui existe entre le pH et la concentration en ion  $\text{H}^+$ .
10. Donner la valeur normale du pH du plasma et la comparer à celle de l'eau pure. Définir l'acidose et l'alcalose.
11. Exposer rapidement les conséquences sur l'organisme des fluctuations de la concentration en ions  $\text{H}^+$ .
12. Quelles sont les sources d'ions  $\text{H}^+$  de l'organisme ?
13. Décrire rapidement les trois lignes de défense de l'organisme contre les variations de  $[\text{H}^+]$  en mettant l'accent sur leur délai d'entrée en action.
14. Énumérer les systèmes tampon de l'organisme et indiquer leur rôle respectif.
15. Énumérer les principales causes des quatre grands types de désordre acido-basique.

## SUJETS DE RÉFLEXION

### (Explications p. A-45)

1. Les boissons alcooliques freinent la sécrétion d'hormone antidiurétique. À partir de cette assertion, prédire l'effet de l'alcool sur la quantité d'urine produite et sur l'osmolarité du LEC. Expliquer la persistance de la soif après l'ingestion de boissons alcooliques.
2. Soit le cas d'une personne qui perd 1 500 ml de sueur riche en sel et absorbe durant le même temps 1 000 ml d'eau pure. Qu'advient-il de la sécrétion d'hormone antidiurétique ? Pourquoi est-il important de compenser la perte de sueur par la prise d'eau et de sel ?
3. Soit une substance, capable de traverser la membrane cellulaire, par exemple le dextrose (un glucide), dissoute dans de l'eau stérile de sorte que l'osmolarité de la solution soit la même que celle du

LEC. Quel est l'effet sur l'équilibre hydrique de l'injection intraveineuse de cette solution ?

4. Pourquoi y-a-t-il alcalose respiratoire en cas de montée rapide à haute altitude quand la  $\text{P}_{\text{O}_2}$  artérielle tombe en dessous de 60 mmHg (Tuyau : voir p... le rôle de la baisse de la  $\text{P}_{\text{O}_2}$  artérielle dans le contrôle de la ventilation).
5. Laquelle des réactions ci-dessous a pour effet de tamponner l'acidose accompagnant l'hypoventilation ?
  - a.  $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
  - b.  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
  - c.  $\text{H}^+ + \text{Hb} \rightarrow \text{HHb}$
  - d.  $\text{HHb} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Hb}$
  - e.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+ \rightarrow \text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+$

## APPLICATION CLINIQUE

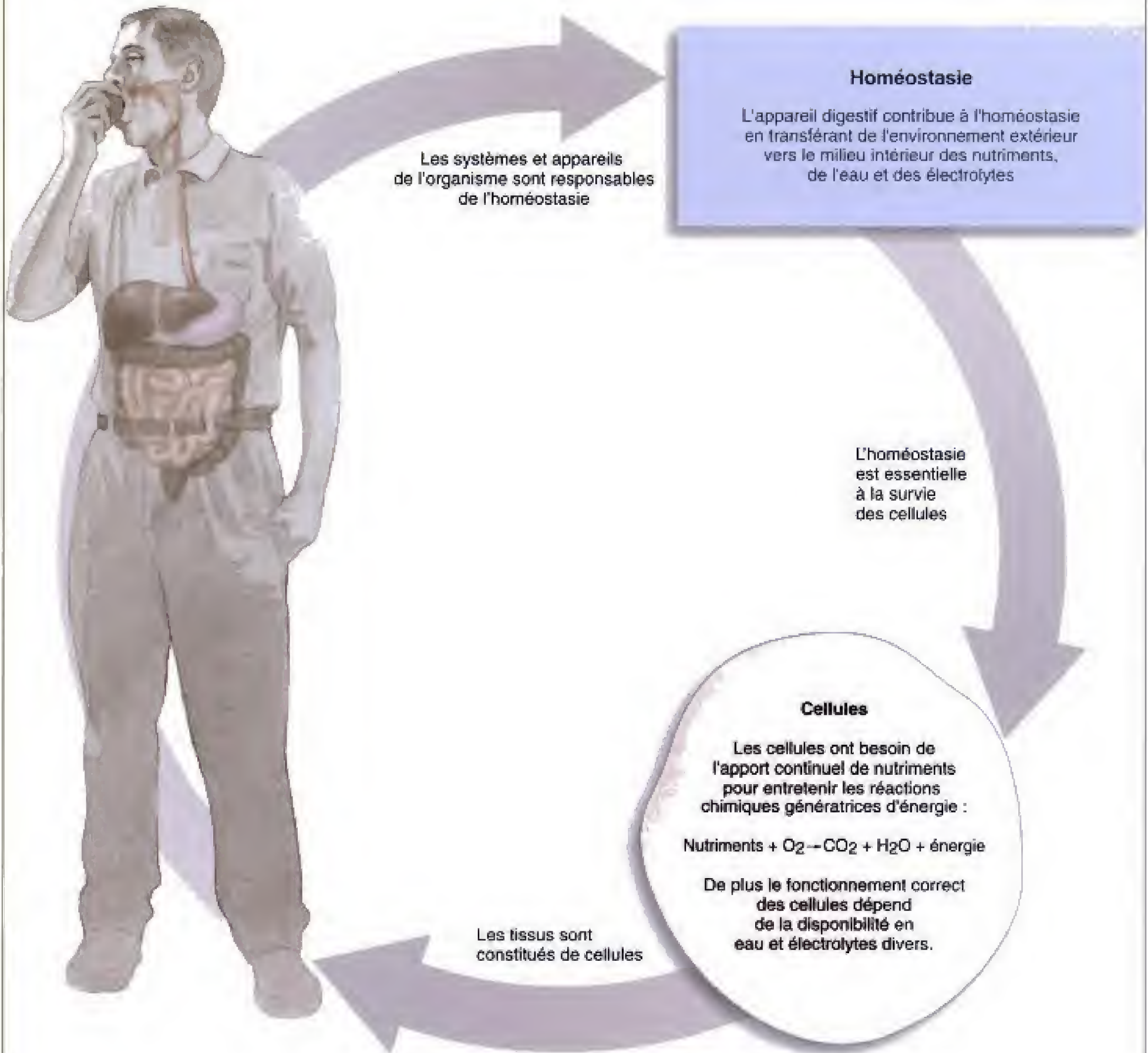
### (Explication p. A-45)

Mme... souffre de diarrhée sévère depuis plusieurs jours à cause d'une infection digestive à salmonelles due à l'ingestion d'aliments

contaminés. Quelle est la conséquence de cette diarrhée sur l'équilibre hydrique et acido-basique ? Par quels moyens l'organisme de Mme... s'est-il efforcé de compenser ces déséquilibres ?



## Appareil digestif



Pour les besoins de l'homéostasie, il faut que les molécules de nutriments utilisées pour la production d'énergie soient continuellement remplacées par de nouveaux nutriments énergétiques. De même, le réapprovisionnement périodique en eau et électrolytes est nécessaire pour remplacer ce qui est éliminé continuellement dans la sueur et l'urine ou par d'autres voies. L'**appareil digestif** contribue à l'homéostasie en transférant des nutriments, de l'eau et des électrolytes de

l'environnement extérieur vers le milieu intérieur. L'appareil digestif ne contribue pas directement à la régulation de la concentration de ces substances dans le milieu intérieur. À quelques exceptions près il n'ajuste pas l'absorption de nutriments, d'eau et d'électrolytes aux besoins de l'organisme. Par contre il crée les conditions optimales de la digestion et de l'absorption de ce qui est ingéré.



et de l'absorption, la progression est lente ce qui donne le temps nécessaire à la digestion et à l'absorption des aliments.

Les mouvements de brassage ont une double utilité. Premièrement, en mélangeant les aliments aux sucs digestifs, ils en facilitent la digestion. Deuxièmement, ils en favorisent l'absorption en réalisant un contact intime entre le contenu et la surface absorbante.

La motilité est due à la contraction du muscle lisse des parois du tube digestif sauf aux deux extrémités de celui-ci — bouche et partie initiale de l'œsophage d'une part, sphincter externe de l'anus d'autre part — où elle est le fait de muscles squelettiques. De ce fait la mastication, la déglutition et la défécation ont une composante volontaire puisque le muscle strié est sous contrôle volontaire alors que la motilité de toutes les autres parties du tube digestif, qui est le fait de muscles lisses, dépend de mécanismes involontaires.

## SÉCRÉTION

Différents sucs digestifs sont sécrétés dans la lumière du tube digestif par des glandes exocrines (cf. p. 3) placées sur le chemin, chacune sécrétant un ou plusieurs produits qui lui sont propres. Chaque sécrétion digestive est faite d'eau, d'électrolytes et de substances organiques spécifiques importantes pour la digestion comme des enzymes, les sels biliaires et le mucus. Les cellules sécrétrices extraient du plasma de grandes quantités d'eau ainsi que les matériaux bruts nécessaires pour la production de leur sécrétion particulière. Il faut de l'énergie pour la sécrétion des sucs digestifs, aussi bien pour le transport actif vers l'intérieur des cellules des matériaux qui n'y entrent pas par diffusion passive que pour la synthèse des produits de sécrétion. Les sécrétions sont libérées dans la lumière du tube digestif sous l'action des stimuli hormonaux ou nerveux appropriés. Normalement, les sécrétions digestives sont réabsorbées vers le sang sous une forme ou une autre après avoir participé au processus de la digestion. Quand ceci n'a pas lieu, par exemple à cause de diarrhée ou de vomissements, le liquide, qui a été « emprunté » au plasma, est perdu pour l'organisme.

## DIGESTION

Les humains consomment trois catégories différentes d'aliments énergétiques : les *glucides*, les *protéines* et les *lipides*. Les grosses

molécules ne peuvent pas traverser les membranes cellulaires telles quelles pour être absorbées. La **digestion** consiste à découper ces grosses molécules en petites molécules de nutriments absorbables.

1. Les glucides les plus simples sont les **monosaccharides** comme le **glucose**, le **fructose** et le **galactose** peu abondants dans l'alimentation (cf. p. A-10). La plupart des glucides ingérés sont des **polysaccharides** qui sont des chaînes de monosaccharides liés entre eux, glucose dans le cas de l'amidon et du glycogène. L'**amidon**, d'origine végétale, est le plus commun des polysaccharides ingérés. Le **glycogène**, forme de réserve du glucose dans le foie et les muscles, est présent dans la viande. La **cellulose**, un polysaccharide des parois des cellules végétales, ne peut pas être scindée en monosaccharide par les enzymes digestifs humains ; elle constitue les **fibres**, ou « lest », de l'alimentation humaine. Des **disaccharides** alimentaires sont une source additionnelle de glucides, notamment le **sucrose** (sucre de table fait d'une molécule de glucose et d'une de fructose) et le **lactose** du lait (une molécule de glucose et une de galactose). L'amidon, le glycogène et les disaccharides sont convertis par la digestion en leurs monosaccharides constitutifs, essentiellement du glucose et en plus faible quantité du fructose et du galactose. Ces monosaccharides sont la forme absorbable des glucides.

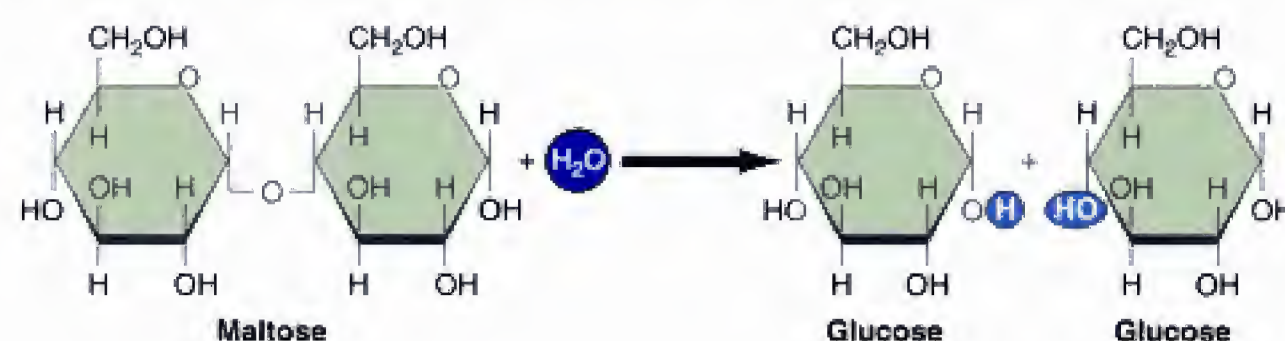
2. Les **protéines** alimentaires sont faites d'**acides aminés** reliés par une liaison peptidique (cf. p. A-13). Elles sont converties au cours de la digestion en acides aminés qui sont la forme absorbable des protéines.

3. La plupart des **graisses** alimentaires sont des **triglycérides** qui sont des graisses neutres faites de la liaison d'une molécule de glycérol à trois molécules d'acides gras. Au cours de la digestion, le détachement de deux des acides gras laisse un **monoglycéride** fait d'une molécule de glycérol à laquelle reste lié un acide gras. Les produits finals de la digestion des triglycérides sont donc des monoglycérides et des acides gras libres qui sont les éléments absorbables des lipides.

La digestion est accomplie par **hydrolyse** (clivage par l'eau, cf. p. A-15) enzymatique. Par addition d'eau au site de liaison les enzymes digestifs causent la rupture des liaisons qui unissent les sous-unités constitutives des molécules des aliments ce qui libère des molécules plus petites (● figure 15-1). La formation d'une liaison chimique entre celles-ci est accompagnée par la

### ● FIGURE 15-1

Exemple d'hydrolyse. Le maltose, un disaccharide (produit intermédiaire du clivage de polysaccharides) est clivé en deux molécules par l'addition d'une molécule d'eau au niveau de la liaison.





perte d'une molécule d'eau ; l'hydrolyse remplace celle-ci et libère les sous-unités. Les enzymes digestifs attaquent de façon spécifique certains types de liaison. En progressant dans le tube digestif, les aliments rencontrent différents enzymes qui font progresser leur découpage. C'est ainsi que les grosses molécules ingérées sont converties par étapes successives en petites molécules absorbables au cours de la progression des aliments dans le tube digestif.

## ABSORPTION

La digestion s'achève dans l'intestin grêle où a lieu la quasi totalité de l'absorption. L'absorption fait passer dans le sang ou la lymphe les petites molécules absorbables résultant de la digestion ainsi que l'eau, les vitamines et les électrolytes.

Ces quatre fonctions, motilité, sécrétion, digestion et absorption telles qu'elles se produisent d'un bout à l'autre du tube digestif sont exposées en détail dans la suite de ce chapitre (▲ tableau 15-1).

## ■ L'appareil digestif est constitué par le tube digestif et par les organes digestifs accessoires

L'appareil digestif comporte le tube digestif proprement dit et des organes digestifs accessoires. Les organes digestifs accessoires sont les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire. Ces organes exocrines accessoires sont situés à l'extérieur du tube digestif et déversent leur sécrétion par des canaux excréteurs dans la lumière de celui-ci.

Le tube digestif est pour l'essentiel une canalisation de 4,5 m de long allant de la bouche à l'anus<sup>1</sup>. Le tube digestif est constitué par les organes suivants (▲ tableau 15-1) : *bouche* ; *pharynx* ; *œsophage* ; *estomac* ; *intestin grêle* (successivement *duodénum*, *jéjunum*, et *iléon*) ; *gros intestin* (*caecum* et *appendice*, *côlon* et *rectum*) ; et *anus*. Ces organes sont en continuité les uns avec les autres et ne sont décrits séparément qu'en raison des particularités régionales qui sous-tendent leurs activités spécialisées.

Comme le tube digestif est ininterrompu de la bouche à l'anus, sa lumière est en continuité avec l'environnement extérieur. Le contenu du tube digestif est donc techniquement extérieur à l'organisme au même titre que le soda que l'on aspire avec une paille est en continuité avec l'environnement. Ce n'est qu'après avoir été absorbée à travers la paroi du tube digestif qu'une substance fait réellement partie de l'organisme. Ceci est important car il règne dans la lumière du tube digestif des conditions qui y sont bien tolérées et sont essentielles au bon déroulement de la digestion mais qui seraient intolérables dans le milieu intérieur. Voici quelques exemples à l'appui de cette assertion :

- Le pH du contenu de l'estomac tombe jusqu'à 2 du fait de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique (HCl) alors que le pH du milieu intérieur compatible avec la vie est compris entre 6,8 et 8,0.

- Les enzymes digestifs qui hydrolysent les aliments pourraient détruire les organes qui les sécrètent. Aussi sont-ils sécrétés sous forme inactive et sont-ils activés seulement dans la lumière du tube digestif, à l'extérieur de l'organisme par conséquent, où ils attaquent les aliments. Ainsi les tissus de l'organisme sont-ils à l'abri de l'auto-digestion.

- La partie distale du tube digestif est colonisée par des millions de microorganismes qui y sont inoffensifs et même utiles alors que s'ils pénétraient dans l'organisme, par exemple en cas de perforation de l'appendice, ils seraient extrêmement nocifs.

## ■ La paroi du tube digestif comporte quatre couches

La structure générale de la paroi du tube digestif est pratiquement la même sur toute la longueur de celui-ci, de l'œsophage à l'anus, avec, toutefois, des particularités régionales. Sur une coupe transversale du tube digestif on distingue quatre couches (● figure 15-2, p. 470) qui sont, de l'intérieur à l'extérieur la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculature externe et la séreuse.

### MUQUEUSE

La muqueuse, qui couvre toute la surface interne du tube digestif, est une couche protectrice qui est aussi sécrétrice et absorbante dans certaines régions. La muqueuse contient des *cellules exocrines* qui sécrètent les sucs digestifs, des *cellules endocrines* qui sécrètent des hormones gastro-intestinales et des *cellules épithéliales* spécialisées dans l'absorption des aliments.

La muqueuse n'est pas lisse, en général, mais forme de nombreux replis qui en augmentent énormément la surface. L'importance du plissement varie selon les régions ; elle est maximale dans l'intestin grêle où se fait l'essentiel de l'absorption et minimale dans l'œsophage qui sert seulement de voie de passage.

### SOUS-MUQUEUSE

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui envoient des branches collatérales en dedans vers la muqueuse et en dehors vers la musculature. On y trouve aussi un réseau de neurones qui forme le *plexus sous-muqueux* (du latin *plectere*, tresser) qui contrôle l'activité locale de chaque région.

### MUSCULATURE EXTERNE

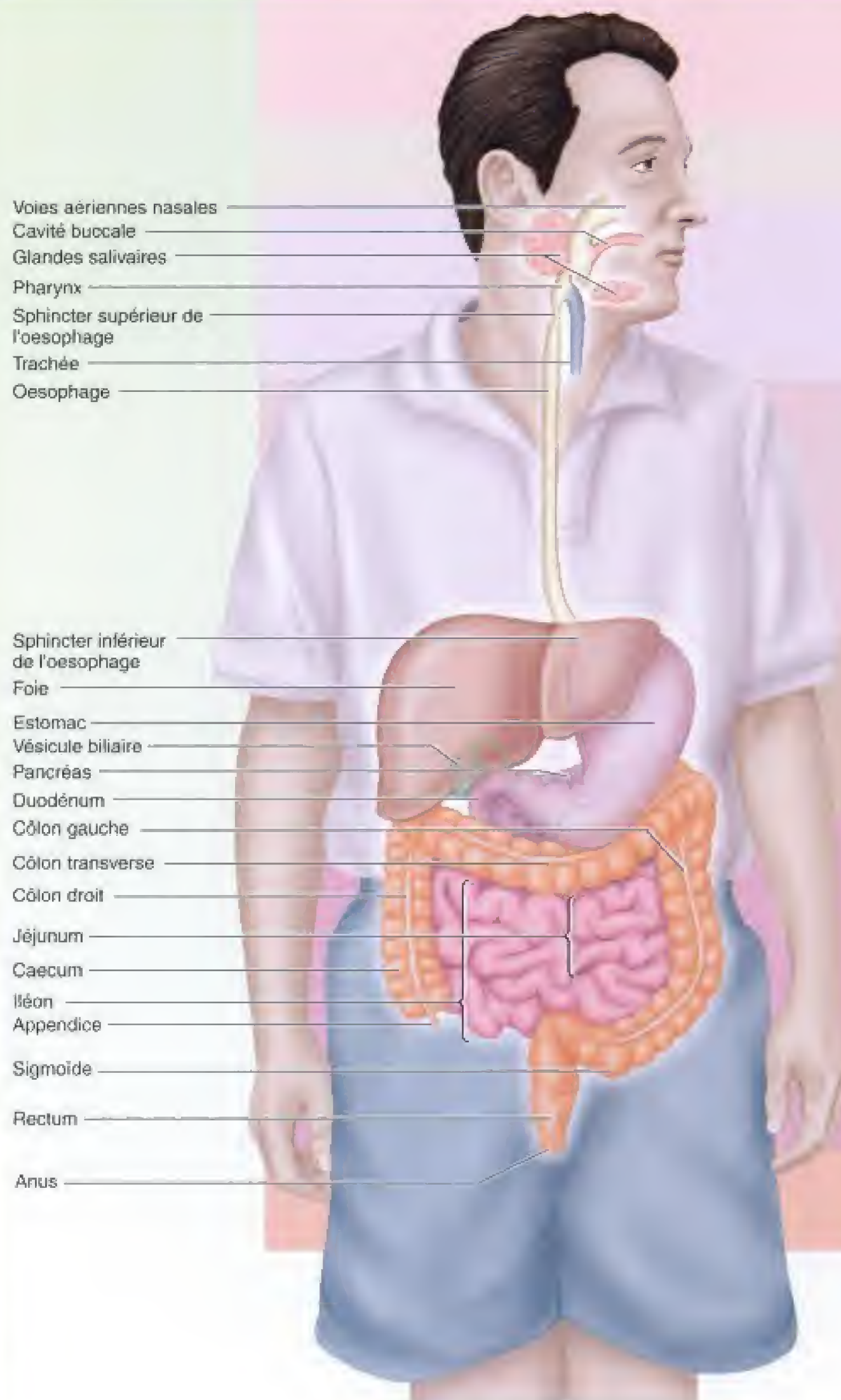
La musculature externe entoure la sous-muqueuse. C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. Dans la plupart des régions elle est faite de deux couches, *circulaire interne* et *longitudinale externe*. Les fibres de la couche interne (juste sous la sous-muqueuse) sont disposées de façon circulaire autour de la lumière. Leur contraction réduit localement le diamètre. La contraction des fibres longitudinale de la couche externe raccourcit le tube. Conjointement, l'activité de ces deux couches musculaires produit le brassage et la propulsion du contenu. Un réseau de fibres nerveuses, le *plexus myentérique* (du grec *mus*, muscle et *enteron*, intestin), situé entre les deux couches musculaires, contribue au contrôle de l'activité locale de l'intestin.

<sup>1</sup> La longueur citée dans de nombreux ouvrages d'anatomie qui est de neuf mètres est celle du tube digestif post-mortem en l'absence de contractions ; la longueur citée dans les ouvrages de physiologie est environ moitié moindre.



▲ **TABEAU 15-1**

Anatomie et fonctions des parties constituantes de l'appareil digestif



| ORGANE                               | MOTILITÉ                               |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Cavité buccale et glandes salivaires | Mastication                            |
| Pharynx et œsophage                  | Déglutition                            |
| Estomac                              | Péristaltisme ; réservoir si relâché   |
| Pancréas exocrine                    | Sans objet                             |
| Foie                                 | Sans objet                             |
| Intestin grêle                       | Segmentation ; complexe moteur migrant |
| Gros intestin                        | Haustration ; mouvements de ma         |



| SÉCRÉTION                                                                                                                                                                                      | DIGESTION                                                                                                                                                                                                              | ABSORPTION                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Salive<br>• Amylase<br>• Mucus<br>• Lysozyme                                                                                                                                                   | Début de la digestion des glucides                                                                                                                                                                                     | Aucun aliment ; quelques médicaments par exemple la trinitrine                |
| Mucus                                                                                                                                                                                          | Non                                                                                                                                                                                                                    | Non                                                                           |
| Suc gastrique<br>• HCl<br>• Pepsine<br>• Mucus<br>• Facteur intrinsèque                                                                                                                        | Poursuite de la digestion des glucides dans le corps ; début de la digestion des protéines dans l'antré                                                                                                                | Aucun aliment ; quelques substances liposolubles comme l'alcool et l'aspirine |
| Enzymes pancréatiques<br>• Trypsine,<br>Chymotrypsine,<br>Carboxypeptidase<br>• Amylase<br>• Lipase<br>Sécrétion d'eau et de bicarbonate                                                       | Les enzymes pancréatiques accomplissent la digestion dans la lumière du duodénum                                                                                                                                       | Sans objet                                                                    |
| Bile<br>• Sels biliaires<br>• Sécrétion alcaline<br>• Bilirubine                                                                                                                               | Pas de rôle digestif direct de la bile, mais facilitation de la digestion et de l'absorption des lipides dans l'intestin grêle                                                                                         | Sans objet                                                                    |
| Suc intestinal<br>• Mucus<br>• Sel<br>(Les enzymes de l'intestin grêle — disaccharidases et aminopeptidases — ne sont pas sécrétés mais sont situés dans la bordure en brosse des entérocytes) | Poursuite de la digestion des glucides et des protéines et achèvement de celle des lipides dans la lumière par les enzymes pancréatiques ; fin de la digestion des protéines et des glucides dans la bordure en brosse | Tous les nutriments, la plupart de électrolytes et l'eau                      |
| Mucus                                                                                                                                                                                          | Non                                                                                                                                                                                                                    | Eau et sel ce qui transforme le contenu en fèces                              |

## SEREUSE

La couche conjonctive externe recouvrant le tube digestif est la **séreuse** dont la sécrétion aqueuse lubrifie et facilite le glissement entre les organes digestifs et les organes voisins.

## ■ Le fonctionnement de l'appareil digestif dépend de facteurs complexes et synergiques

La motilité et les sécrétions digestives sont ajustées avec précision de façon à optimiser la digestion et l'absorption des aliments ingérés. Quatre facteurs interviennent dans ces ajustements : 1) le fonctionnement autonome du muscle lisse, 2) les plexus nerveux intrinsèques, 3) l'innervation extrinsèque et 4) les hormones digestives.

### FONCTIONNEMENT AUTONOME DU MUSCLE LISSE

De même que les cellules auto-excitables du muscle cardiaque, certaines cellules du muscle lisse sont des cellules « **pacemaker** » dont le potentiel de membrane n'est pas stable au repos mais varie spontanément de façon rythmique. L'activité électrique du muscle lisse digestif la plus habituelle consiste en **ondes lentes de potentiel** (cf. p. 232) appelées aussi **rythme électrique de base**. Des cellules de nature musculaire mais non contractiles les **cellules interstitielles de Cajal**, qui sont situées entre les couches profonde et superficielle du muscle lisse, sont les **pacemakers** qui sont à l'origine des ondes lentes. Les ondes lentes ne sont pas des potentiels d'action et n'entraînent pas par elles-mêmes la contraction du muscle lisse ; il s'agit de fluctuations cycliques du potentiel de membrane qui l'éloignent et le rapprochent alternativement du seuil de potentiel. Chaque fois que l'onde de dépolarisation atteint le seuil, une salve de potentiels d'action est déclenchée ce qui cause les cycles de contraction du muscle lisse.

De même que les fibres du muscle cardiaque, les cellules des feuillettes de muscle lisse sont réunies par des jonctions communicantes qui laissent passer des ions chargés (cf. p. 49). De cette façon, l'activité électrique des cellules pacemaker gagne les cellules contractiles voisines. Le feuillet de muscle se comporte comme un syncytium fonctionnel qui se contracte en masse quand le seuil de potentiel est atteint (cf. p. 231). Si le seuil n'est pas, l'activité électrique des ondes lentes parcourt le feuillet de muscle sans déclencher de contraction.

Le fait que le seuil de potentiel soit atteint dépend de facteurs mécaniques, nerveux et hormonaux qui influencent le potentiel de repos, c'est-à-dire le niveau autour duquel oscillent les ondes lentes. Si ce niveau est proche du seuil, comme c'est le cas quand il y a des aliments dans le tube digestif, l'onde lente de dépolarisation atteint le seuil et l'activité contractile augmente. Au contraire, si ce niveau est éloigné du seuil, comme c'est le cas en l'absence d'aliments, la probabilité que le seuil soit atteint est faible de sorte que la fréquence des potentiels d'action et l'activité contractile sont réduites.

La fréquence des contractions spontanées, responsables du péristaltisme de l'estomac, de la segmentation dans l'intestin grêle et de l'haustation dans le gros intestin, dépend du rythme propre des cellules pacemaker. (Ceci sera détaillé au cours de l'exposé consacré à chacun de ces organes).



Le palais, qui forme la voûte de la cavité buccale, sépare la cavité buccale des fosses nasales ce qui permet la respiration et la mastication simultanées. À l'arrière de la cavité le voile du palais qui est prolongé par la luette, contribue à sceller l'orifice postérieur des fosses nasales (ou choanes) au cours de la déglutition (le voile du palais monte quand on fait « ahhh » afin que le médecin puisse examiner la gorge).

La langue, qui forme le plancher de la cavité buccale, est faite de muscles striés volontaires. Ses mouvements sont importants pour guider les aliments durant la mastication et la déglutition et aussi pour la phonation. Dans la muqueuse sont enchâssées les principales papilles gustatives (cf. p. 175).

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux qui est un carrefour des voies aériennes (en reliant les fosses nasales à la trachée) et des voies digestives (en reliant la cavité buccale à l'œsophage). Il est donc nécessaire qu'il y ait des dispositifs de guidage des aliments et de l'air vers le bon conduit en aval du pharynx. Les amygdales, qui sont des organes lymphoïdes appartenant au système de défense de l'organisme, sont situées dans les parois latérales du pharynx.

### ■ Les dents sont des broyeurs

La première étape du processus digestif est la mastication pendant laquelle les aliments sont découpés, broyés et fragmentés par les dents et mélangés à la salive. Les dents sont enchâssées dans les maxillaires osseux. La partie saillante des dents est recouverte par l'émail qui est la plus dure des structures de l'organisme. L'émail est formé avant la sortie des dents par des cellules spécialisées qui disparaissent ensuite et ne peut donc pas être régénéré une fois que la dent a poussé. Toute cavité de l'émail (carie dentaire) doit donc être obturée avec un produit spécial faute de quoi la cavité gagne la pulpe dentaire qui est la partie vivante de la dent.

Durant la mastication : 1) les aliments sont broyés et fragmentés ce qui permet de les avaler, 2) les aliments sont mélangés à la salive et 3) les bourgeons du goût sont stimulés ce qui donne naissance à la sensation gustative et est le point de départ de la stimulation réflexe de la sécrétion salivaire et aussi, par anticipation, des sécrétions gastrique, pancréatique et biliaire.

La mastication peut être volontaire mais elle est accomplie de façon automatique durant un repas par la contraction réflexe des muscles masticateurs et de ceux des joues, des lèvres et de la langue en réponse à la pression exercée par les aliments sur les tissus de la bouche.

### ■ La salive commence la digestion des glucides, est importante pour l'hygiène buccale et facilite la parole

La salive est sécrétée dans la cavité buccale par trois paires de glandes salivaires situées autour de la cavité buccale dans laquelle débouchent leurs courts canaux excréteurs.

La salive est faite de 99,5 % d'eau et de 0,5 % de protéines et d'électrolytes. La concentration de NaCl (sel) de la salive est seulement le septième de celle du plasma ce qui est important pour la perception du goût salé. De même la sensation sucrée est facilitée par l'absence de glucose dans la salive. Les protéines importantes de la salive sont l'amylase, le mucus et le lysozyme. Elles participent aux fonctions de la salive comme suit :

1. La digestion des glucides commence dans la bouche par l'action de l'amylase salivaire, un enzyme qui clive l'amidon en maltose, un disaccharide fait de deux molécules de glucose.
2. La salive facilite la déglutition en humidifiant les particules alimentaires et en les lubrifiant par le mucus.
3. La salive a un rôle de défense contre les microbes grâce au lysozyme, un enzyme qui détruit certains germes en lysant leur paroi et grâce au fait qu'elle entraîne hors de la bouche des particules alimentaires qui pourraient servir de milieu de culture pour des bactéries.
4. La salive dissout les molécules qui stimulent les bourgeons du goût ; ceux-ci sont uniquement sensibles à des substances dissoutes. Il est facile de s'en rendre compte en plaçant un morceau de sucre sur la langue ; on ne ressent le goût sucré qu'une fois qu'il a commencé à fondre.
5. La salive facilite la phonation ; il est difficile de parler quand on a la bouche sèche.
6. La salive contribue à l'hygiène buccale. L'écoulement continu de salive garde la bouche et les dents propres en éliminant les restes d'aliments, les cellules épithéliales desquamées et les particules étrangères. C'est pour cette raison que le manque de salive, par exemple en cas de déshydratation ou de fièvre prolongée, est responsable d'un mauvais goût dans la bouche.
7. Le tampon bicarbonate de la salive neutralise des acides alimentaires ou produits par des bactéries dans la bouche et contribue ainsi à la prévention de la carie dentaire.



Malgré ces multiples rôles, la salive n'est pas essentielle pour la digestion et l'absorption des aliments car les enzymes du pancréas et de l'intestin grêle peuvent les digérer même en l'absence de salive et de sécrétion gastrique. Le manque de salive, ou xérostomie est cause de difficultés de la mastication, de la déglutition et de l'élocution et est associée à de fréquentes caries dentaires.

### ■ La sécrétion de salive est continue et peut augmenter de façon réflexe

En moyenne la production de salive est de 1 à 2 litres par jour ; elle va de la faible production basale de 0,5 ml/min au débit maximal de 5 ml/min en réponse à un puissant stimulus comme le citron. La sécrétion continue de salive, en l'absence de stimulus, est due à la faible activité tonique des nerfs parasympathiques innervant les glandes salivaires. Cette sécrétion permanente est importante pour garder la bouche et la langue humides. La sécrétion de salive augmente grâce à deux types de réflexes simple et conditionné (● figure 15-4).

#### RÉFLEXES SALIVAIRES SIMPLE ET CONDITIONNÉ

Le réflexe salivaire simple est déclenché par la stimulation de chémorécepteurs et de mécanorécepteurs de la cavité buccale par la présence d'aliments. Ces récepteurs activés envoient des messages par des fibres afférentes au centre salivaire situé dans le bulbe rachidien comme tous les centres cérébraux qui contrôlent les activités digestives. Le centre salivaire envoie dans les nerfs efférents autonomes des messages commandant la sécrétion des glandes salivaires. Les soins dentaires font saliver parce qu'ils stimulent des mécanorécepteurs de la cavité buccale.

Au cours des réflexes salivaires acquis, conditionnés, la salivation est déclenchée en l'absence de stimulation de la cavité buccale. Rien que le fait de penser à des aliments, d'en sentir d'odeur



## ■ Durant l'étape oropharyngée de la déglutition, la prévention des fausses routes des aliments est assurée

La déglutition est divisée arbitrairement en deux étapes : oropharyngée et œsophagienne. L'étape oropharyngée dure environ 1 seconde et correspond au transfert du bol alimentaire de la bouche à l'œsophage en passant par le pharynx. Quand le bol alimentaire arrive dans le pharynx, il doit être dirigé vers l'œsophage et être empêché d'entrer dans les autres cavités communiquant avec le pharynx. En d'autres mots, il ne faut pas que les aliments refluent dans les fosses nasales ou passent dans la trachée. La prévention des fausses routes est assurée par des phénomènes bien coordonnés (● figure 15-5) :

- Les aliments ne peuvent pas refluer vers la bouche à cause de l'accolement de la langue au palais osseux.
- Le voile du palais et la luette montent et s'appliquent contre la paroi postérieure du pharynx, ce qui obture l'ouverture postérieure des fosses nasales et empêche le reflux vers celles-ci des aliments.
- La fausse route vers la trachée est empêchée essentiellement par la montée du larynx et l'accolement des cordes vocales dans l'orifice supérieur de celui-ci, appelé glotte. Le larynx, au travers duquel sont disposées les cordes vocales (cf. p. 367) se conti-

nue par la trachée. Pendant la déglutition le rôle des cordes vocales n'a rien à voir avec la phonation ; la contraction des muscles du larynx les tend et les accole étroitement ce qui scelle de façon étanche l'entrée de la glotte. De plus, le bol alimentaire fait basculer en arrière par-dessus la glotte un clapet cartilagineux, l'épiglotte (du grec *epi*, sur) qui est une protection complémentaire contre l'entrée accidentelle d'aliments dans les voies aériennes.

- Comme l'accès de la voie aérienne est bloqué durant la déglutition, les centres respiratoires sont brièvement inhibés ce qui évite que se produisent des mouvements respiratoires futiles.
- Les fausses routes et le reflux étant prévenus, la contraction réflexe des muscles pharyngés pousse le bol alimentaire dans l'œsophage.

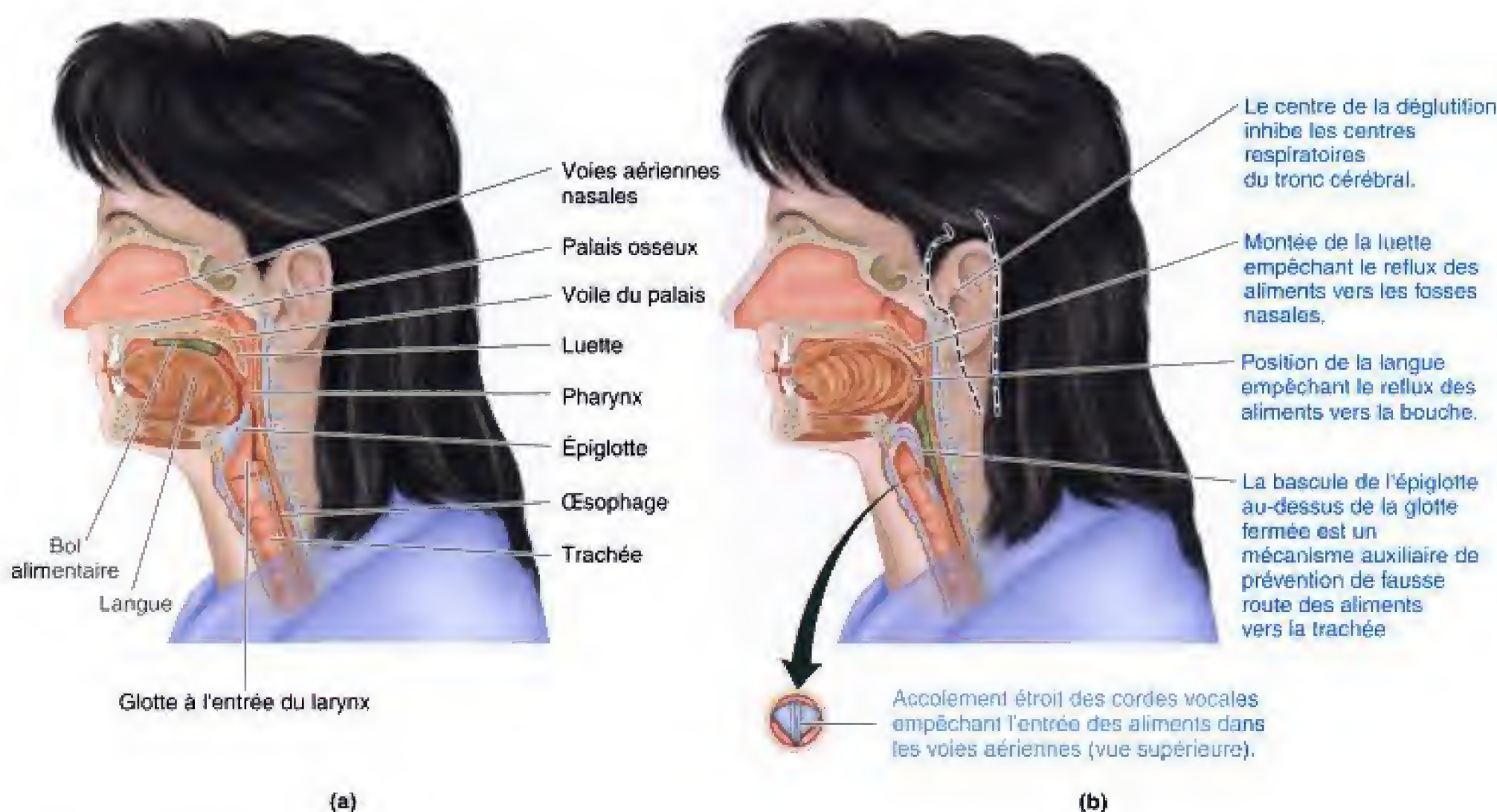
## ■ Le sphincter supérieur de l'œsophage prévient l'entrée d'air dans le tube digestif pendant la respiration

L'œsophage est un conduit à peu près rectiligne qui va du pharynx à l'estomac (cf. ▲ tableau 15-1, p. 468). Il est situé en grande partie dans le thorax, passe par l'orifice œsophagien du diaphragme dans la cavité abdominale où il débouche dans l'estomac au bout d'un trajet intra-abdominal long de quelques centimètres.

### ● FIGURE 15-5

Stade buccopharyngé de la déglutition a) État des structures buccopharyngées au repos.

b) Changements contemporains du stade buccopharyngé de la déglutition empêchant les fausses routes des aliments.





Il y a un sphincter aux deux extrémités de l'œsophage, le *sphincter œsophagien supérieur* et le *sphincter œsophagien inférieur*. Un sphincter est un anneau musculaire entourant un organe tubulaire qu'il enserre et ferme en se contractant.

Nous allons étudier successivement le rôle du sphincter œsophagien supérieur, puis le transit œsophagien des aliments et finalement l'importance du sphincter œsophagien inférieur.

Le *sphincter œsophagien supérieur* est fermé sauf pendant la déglutition ; grâce à cela l'air est dirigé vers les voies aériennes pendant la respiration et ne passe pas dans l'estomac ce qui prévient l'entrée de grands volumes de gaz dans celui-ci et les éructations importantes qui en résulteraient. Pendant la déglutition le sphincter supérieur se relâche ce qui permet l'entrée du bol alimentaire dans l'œsophage. Une fois que le bol alimentaire est dans l'œsophage, le sphincter supérieur se referme, la glotte s'ouvre et la respiration repart. Entre le déclenchement et la fin de l'étape oropharyngée de la déglutition il s'écoule environ 1 seconde.

### ■ Le péristaltisme fait progresser le bol alimentaire dans l'œsophage

L'étape œsophagienne de la déglutition fait suite à la précédente. Le centre de la déglutition commande l'onde **péristaltique primaire** qui parcourt toute la longueur de l'œsophage en poussant devant elle le bol alimentaire jusqu'à l'estomac. Le **péristaltisme** est un anneau de contraction qui progresse le long d'un organe tubulaire en propulsant son contenu en aval vers une zone encore relâchée (● figure 15-6). L'onde péristaltique met de 5 à 9 secondes pour aller de l'extrémité supérieure à l'extrémité inférieure de l'œsophage ; elle est commandée par le centre de la déglutition et est due à la contraction de muscles striés dans le quart supérieur de l'œsophage relayée par celle du muscle lisse dans le reste de cet organe ; le nerf moteur est le pneumogastrique.

Si un bol alimentaire volumineux ou épais n'avance pas normalement jusqu'à l'estomac sous l'action de l'onde péristaltique

primaire et reste coincé dans l'œsophage, la distension de celui-ci stimule des mécanorécepteurs de la paroi ce qui déclenche une **onde péristaltique secondaire** par l'intermédiaire du plexus nerveux intrinsèque. Ces ondes péristaltiques secondaires ne dépendent pas du centre de la déglutition et ne sont pas perçues par le sujet. La distension de l'œsophage stimule aussi la sécrétion salivaire. L'effet combiné de la lubrification par la salive et de l'onde péristaltique secondaire déloge l'aliment coincé.

### ■ Le sphincter œsophagien inférieur prévient le reflux du contenu de l'estomac

En dehors de la déglutition, le *sphincter œsophagien inférieur* reste fermé ce qui réduit le risque de reflux du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage. En cas de reflux malgré ce sphincter, l'acidité irrite l'œsophage et cause une sensation de brûlure remontant jusqu'à la gorge appelée **pyrosis**. (Le reflux de sécrétion gastrique acide dans l'œsophage déclenche également des ondes péristaltiques secondaires qui ont pour effet de chasser l'acide hors de l'œsophage vers l'estomac ce qui réduit le risque de lésions de la muqueuse œsophagienne dues au contact prolongé avec l'acide, NdT).

Le sphincter inférieur se relâche quand l'onde péristaltique arrive à l'extrémité de l'œsophage ce qui permet le passage du bol alimentaire dans l'estomac. Une fois le bol passé dans l'estomac, la déglutition est achevée et le sphincter œsophagien inférieur se referme.

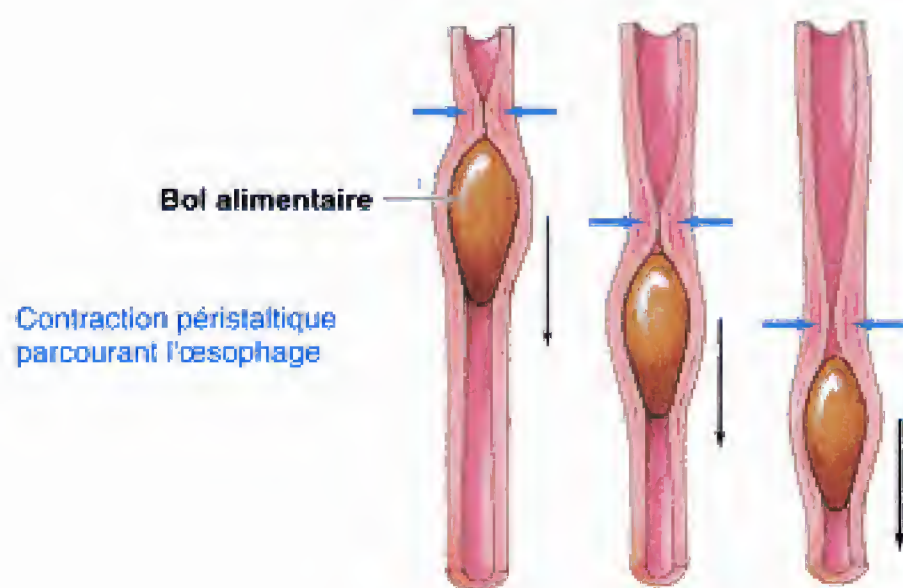
### ■ La sécrétion œsophagienne a uniquement un rôle protecteur

L'œsophage sécrète uniquement du mucus. D'ailleurs du mucus est sécrété sur toute la longueur du tube digestif. Le mucus a un rôle de lubrifiant facilitant la progression du bol alimentaire dans l'œsophage et réduisant le risque de blessure de l'œsophage par d'éventuelles arêtes coupantes des aliments. Il protège la muqueuse en cas de reflux d'acide et d'enzymes protéolytiques gastriques.

La durée totale de la traversée de l'œsophage est de 6 à 10 secondes, durée trop brève pour que progresse dans l'œsophage la digestion par l'amylase salivaire. Il n'y a pas d'absorption dans l'œsophage.

#### ● FIGURE 15-6

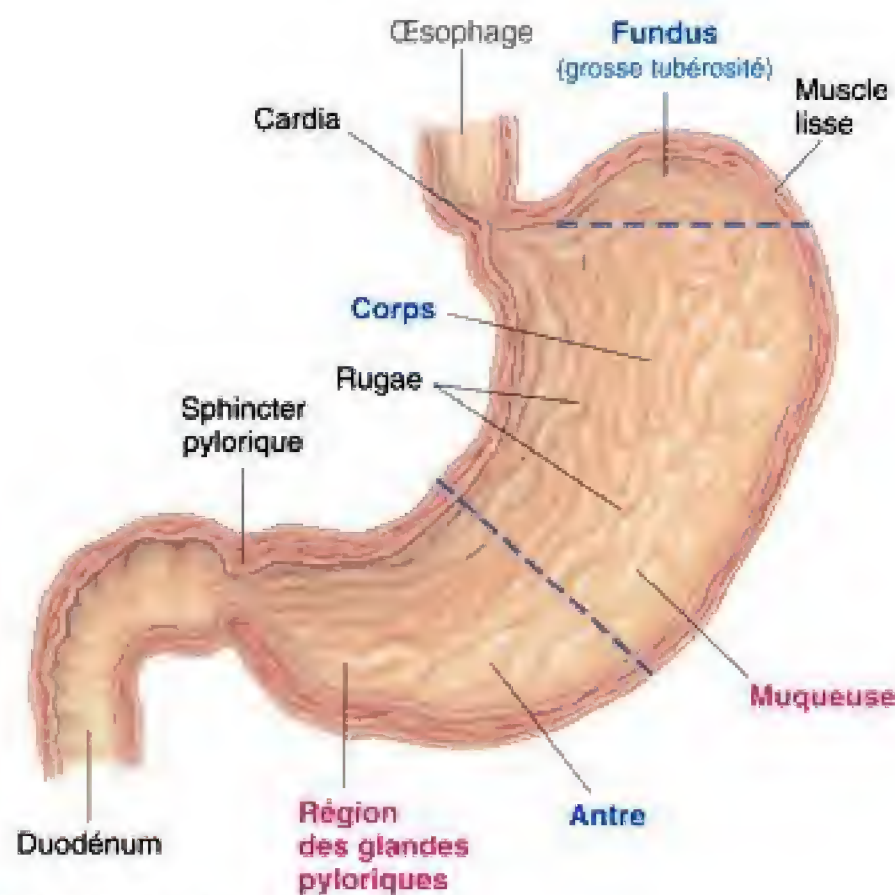
**Péristaltisme œsophagien.** L'onde péristaltique annulaire avançant le long de l'œsophage pousse devant elle le bol alimentaire vers l'estomac.



## ESTOMAC

L'estomac est un sac en forme de J situé entre l'œsophage et l'intestin grêle. On le divise en trois parties sur la base de particularités anatomiques, histologiques et fonctionnelles (● figure 15-7). La **grosse tubérosité** ou **fundus** est la partie située plus haut que l'orifice œsophagien. La partie moyenne forme le **corps**. La couche musculaire lisse du fundus et du corps est assez mince. La partie distale de l'estomac est l'**antre** dont la couche musculaire est beaucoup plus importante. Les différences de musculature sont importantes dans la motilité de ces deux dernières régions comme on le verra bientôt. Les glandes de la muqueuse diffèrent aussi selon les régions comme cela sera exposé plus loin. Le **sphincter pylorique** est situé à la sortie de l'estomac et sépare l'antre du duodénum qui est le segment initial de l'intestin grêle.





● FIGURE 15-7

**Anatomie de l'estomac** L'estomac comporte trois régions de structure et de fonctions distinctes : le fundus, le corps et l'antré.

## ■ L'estomac stocke les aliments et commence la digestion des protéines

L'estomac a trois rôles importants :

1. Le rôle le plus important est le stockage des aliments ingérés jusqu'à leur évacuation vers l'intestin grêle à une vitesse appropriée pour que la digestion et l'absorption s'y passent dans les meilleures conditions. La digestion et l'absorption d'un repas ingéré en quelques minutes ou dizaines de minutes prend plusieurs heures. C'est dans l'intestin grêle qu'a lieu l'essentiel de la digestion et de l'absorption ; d'où l'importance du stockage temporaire des aliments dans l'estomac et de leur évacuation vers le duodénum à un rythme compatible avec les possibilités de l'intestin grêle.
2. L'estomac sécrète de l'acide chlorhydrique (HCl) et des enzymes qui amorcent la digestion des protéines.
3. Enfin, il y a dans l'estomac brassage et concassage des aliments qui sont mélangés au suc gastrique pour devenir une mixture épaisse appelée chyme ce qui est nécessaire pour que les aliments passent dans le duodénum.

Nous allons maintenant examiner la façon dont l'estomac remplit les quatre fonctions digestives primordiales : motilité, sécrétion, digestion et absorption. Commençons par la motilité. Celle de l'estomac est complexe et soumise à de nombreux signaux régulateurs. Elle comporte quatre éléments : 1) le remplissage, 2) le stockage, 3) le brassage et 4) l'évacuation.

## ■ La relaxation est nécessaire au remplissage de l'estomac

Le volume de l'estomac vide est de l'ordre de 50 ml ; il atteint environ 1 litre pendant un repas. Une telle multiplication par 20 du volume a lieu avec peu de changement de la tension pariétale et une faible augmentation de la pression gastrique (du grec *gastros*, estomac) grâce au mécanisme suivant. La paroi de l'estomac forme de profonds replis qui se déplient et deviennent de moins en moins profonds avec chaque arrivée de bol alimentaire dans l'estomac. Le relâchement du muscle lisse déclenché par l'arrivée d'aliments est la **relaxation réflexe**. C'est grâce à elle que l'estomac peut être fortement distendu sans que l'on ressente de malaise. Cependant, l'ingestion de plus d'un litre d'aliments cause la distension excessive de l'estomac et une sensation désagréable. La relaxation réflexe est déclenchée par la prise d'aliments et dépend de l'activité du nerf pneumogastrique.

## ■ Le stockage a lieu dans le corps

Un groupe de cellules « pacemaker » dans la partie supérieure du fundus donne naissance à des ondes lentes de potentiel qui se propagent jusqu'au pylore à la fréquence de trois par minute. Ces dépolarisations spontanées rythmiques, le rythme électrique de base, sont permanentes et sont ou non accompagnées de contraction du muscle lisse circulaire de la paroi. Selon le niveau d'excitabilité du muscle lisse, le seuil d'excitation peut être atteint par l'onde de dépolarisation d'où l'apparition de potentiels d'action et de contractions péristaltiques qui parcourent l'estomac en suivant le rythme électrique de base de trois par minute.

Une fois déclenchée l'onde péristaltique parcourt le fundus, le corps et l'antré jusqu'au pylore. La contraction du fundus et du corps, qui contiennent peu de muscle lisse, est faible ; elle est beaucoup plus vigoureuse dans l'antré dont la musculature est plus épaisse.

Comme il y a seulement de faibles mouvements de brassage au niveau du fundus et du corps, les aliments déglutis peuvent rester stockés dans le corps où ils ne sont que faiblement mélangés. Le fundus ne contient habituellement pas d'aliments stockés mais seulement une poche de gaz. Les aliments sont progressivement transférés dans l'antré où a lieu leur brassage.

## ■ Le brassage des aliments a lieu dans l'antré de l'estomac

Les fortes contractions péristaltiques de l'antré sont responsables du mélange des aliments au suc gastrique ce qui produit le chyme. Chaque contraction péristaltique pousse le chyme vers le sphincter pylorique. Normalement le pylore est maintenu presque fermé par la contraction tonique du sphincter pylorique. Il reste une ouverture suffisante pour le passage facile des liquides mais trop petite pour celui du chyme épais sauf quand une forte contraction de l'antré force le passage. À chaque fois, il ne passe guère plus de quelques-uns des 30 ml de chyme que peut contenir l'antré avant que la contraction péristaltique n'atteigne et ne ferme le sphincter pylorique bloquant tout passage supplémentaire vers le duodénum. La plus grande partie du chyme bute sur le pylore fermé et reflue dans l'antré jusqu'à la



contraction péristaltique suivante (● figure 15-8). Ces allers et retours dans l'antré brassent vigoureusement le chyme.

## ■ L'évacuation de l'estomac dépend essentiellement de facteurs duodénaux

Le principal facteur gastrique dont dépend la force de la contraction de l'antré est la quantité de chyme dans l'estomac. Toutes choses égales par ailleurs, la vitesse d'évacuation de l'estomac est proportionnelle à la quantité de chyme qu'il contient. La distension de l'estomac cause l'augmentation de la motilité gastrique par suite de l'effet direct à un moment donné de l'étirement sur le muscle lisse. Les contractions péristaltiques de l'antré, qui sont responsables du brassage des aliments dans l'estomac, fournissent aussi la force motrice pour l'évacuation de celui-ci. La quantité de chyme qui s'échappe vers le duodénum avant la fermeture du sphincter pylorique dépend essentiellement de la force de la contraction péristaltique. L'intensité de celle-ci varie beaucoup sous l'influence de différents signaux provenant de l'estomac et du duodénum (▲ tableau 15-2). Sous

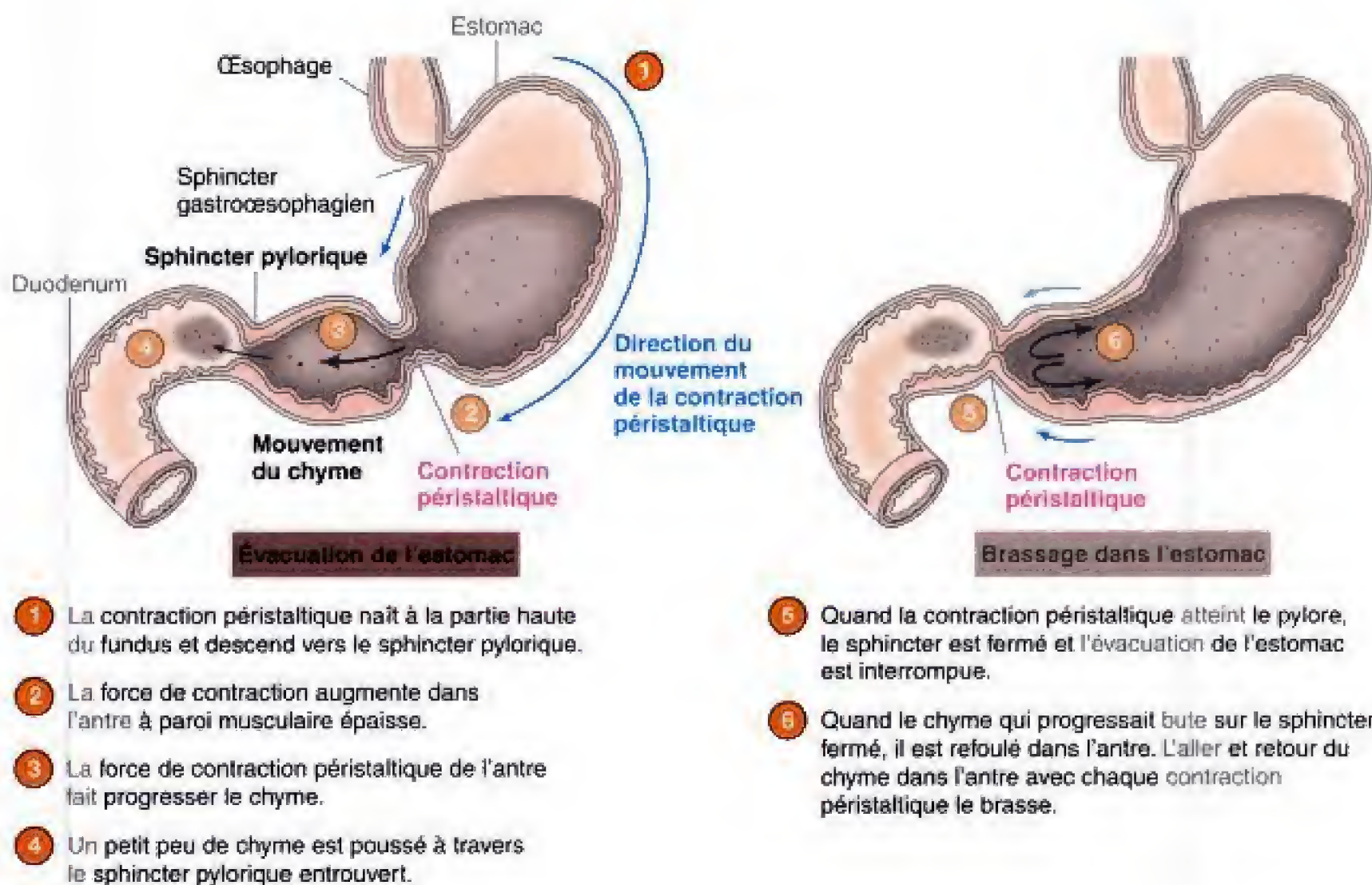
l'influence de ces signaux, il y a légère dépolarisation ou hyperpolarisation du muscle lisse de l'estomac et, par conséquent, variation de son excitabilité et de l'activité péristaltique. La fréquence de déclenchement de potentiels d'action et de contraction péristaltique par le rythme électrique de base augmente avec l'excitabilité du muscle lisse, ce qui accélère l'évacuation de l'estomac.

## FACTEURS INTRAGASTRIQUES INFLUENÇANT LA VITESSE D'ÉVACUATION DE L'ESTOMAC

Le principal facteur, qui influence la force de contraction est la quantité de chyme dans l'estomac. Toutes choses égales par ailleurs, la vitesse d'évacuation de l'estomac est proportionnelle au volume de chyme qu'il contient à un moment donné. La distension de l'estomac stimule la motricité gastrique par l'effet direct de l'étirement du muscle lisse et par l'intermédiaire du plexus nerveux intrinsèque, d'un réflexe vagal et d'une hormone, la gastrine (la sécrétion et les autres propriétés de cette hormone seront exposées plus loin).

### ● FIGURE 15-8

Contractions péristaltiques de l'antré : brassage du contenu et évacuation de l'estomac





lieu uniquement dans l'intestin grêle. Tant que les lipides présents dans le duodénum n'ont pas été transformés, le passage supplémentaire de contenu gastrique riche en graisses est inhibé ; de fait les lipides sont le plus puissant des inhibiteurs de l'évacuation de l'estomac. L'évacuation totale d'un repas riche en graisses, comme une omelette au lard, prend jusqu'à six heures au lieu de trois dans le cas d'un repas fait de protéines et de glucides, viande maigre et pommes de terre par exemple.

- **Acides.** Le chyme acidifié par l'acide chlorhydrique sécrété par l'estomac passe dans le duodénum où il est neutralisé par le bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) sécrété dans la lumière duodénale par le pancréas. L'acide qui n'est pas neutralisé irrite la muqueuse duodénale et inactive les enzymes digestifs sécrétés dans le duodénum. Il est donc logique que la persistance d'acide dans le duodénum inhibe l'évacuation de chyme acide tant que la neutralisation n'est pas terminée.

- **Hyperosmolarité.** Au fur et à mesure de la digestion de l'amidon et de protéines, de nombreuses molécules de glucose et d'acides aminés sont libérées dans le duodénum. Si elles ne sont pas absorbées aussi vite qu'elles sont produites par la digestion des protéines et des glucides, de nombreuses molécules restent dans la lumière et augmentent l'osmolarité du contenu duodénal. L'osmolarité dépend du nombre de molécules présentes par unité de volume et non pas de leur taille. Une molécule d'amidon ou de protéine peut donner plusieurs centaines de petites molécules de glucose ou d'acides aminés dont chacune a le même effet osmotique que la grosse molécule originelle. Parce que l'eau diffuse librement à travers la paroi du duodénum, elle gagne la lumière en provenance du plasma au fur et à mesure que l'osmolarité du contenu duodénal augmente. Le passage dans l'intestin d'un grand volume d'eau venant du plasma cause une certaine distension de l'intestin et une certaine réduction du volume du LEC. L'évacuation de l'estomac ralentit quand l'osmolarité du contenu duodénal augmente ce qui freine l'arrivée dans la lumière intestinale d'aliments et leur digestion en une multitude de petites molécules.

- **Distension.** L'excès de chyme dans le duodénum inhibe l'évacuation de l'estomac ce qui prévient l'aggravation de la distension et laisse le temps au duodénum de prendre en charge le volume excessif de chyme qu'il contient avant d'en recevoir encore plus.

## ■ Les émotions retentissent sur la motilité de l'estomac

Des facteurs autres que digestifs, par exemple les émotions, peuvent retentir sur la motilité gastrique par l'intermédiaire de l'action du système nerveux autonome sur l'excitabilité du muscle lisse. Ces effets sont différents d'un individu à l'autre et sont quelque peu imprévisibles. Cependant la peur et la tristesse tendent à réduire la motilité gastrique, la colère et l'agressivité à la stimuler. En outre la douleur d'où qu'elle provienne tend à inhiber non seulement la motilité gastrique mais aussi celle de tout le tube digestif. Ceci est lié à la stimulation sympathique.

## ■ L'estomac n'a pas de part active dans le vomissement



Le vomissement, expulsion forcée par la bouche du contenu de l'estomac, est couramment attribué à une anomalie de la motilité gastrique. Cependant, l'estomac

lui-même ne participe pas de façon active au vomissement ; l'estomac, le sphincter pylorique, l'œsophage et ses sphincters sont relâchés au cours du vomissement. La principale force expulsive est fournie par la contraction des muscles respiratoires, notamment le diaphragme qui est le principal muscle inspiratoire, et des muscles de la paroi abdominale qui sont ceux de l'expiration active.

Le vomissement est coordonné par un centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien. Il s'agit d'un événement complexe qui commence par une inspiration profonde et par la fermeture de la glotte. La contraction du diaphragme pousse l'estomac vers l'abdomen, et celle des muscles abdominaux comprime le contenu de la cavité abdominale et fait monter la pression intra-abdominale. L'estomac, qui est relâché, est comprimé entre le diaphragme et la cavité abdominale et son contenu est refoulé dans l'œsophage et la bouche. La fermeture de la glotte et la montée du voile du palais et de la luette empêchent le reflux vers les voies aériennes et les fosses nasales, respectivement. Le vomissement se répète jusqu'à ce que l'estomac soit vide. Il est habituellement précédé de salivation profuse, de sueurs, de tachycardie, de nausée qui sont caractéristiques d'une décharge généralisée du système nerveux autonome.

## CAUSES DU VOMISSEMENT

Le vomissement est coordonné par un centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien et stimulé à partir de différents récepteurs. Les principales causes de vomissement sont les suivantes :

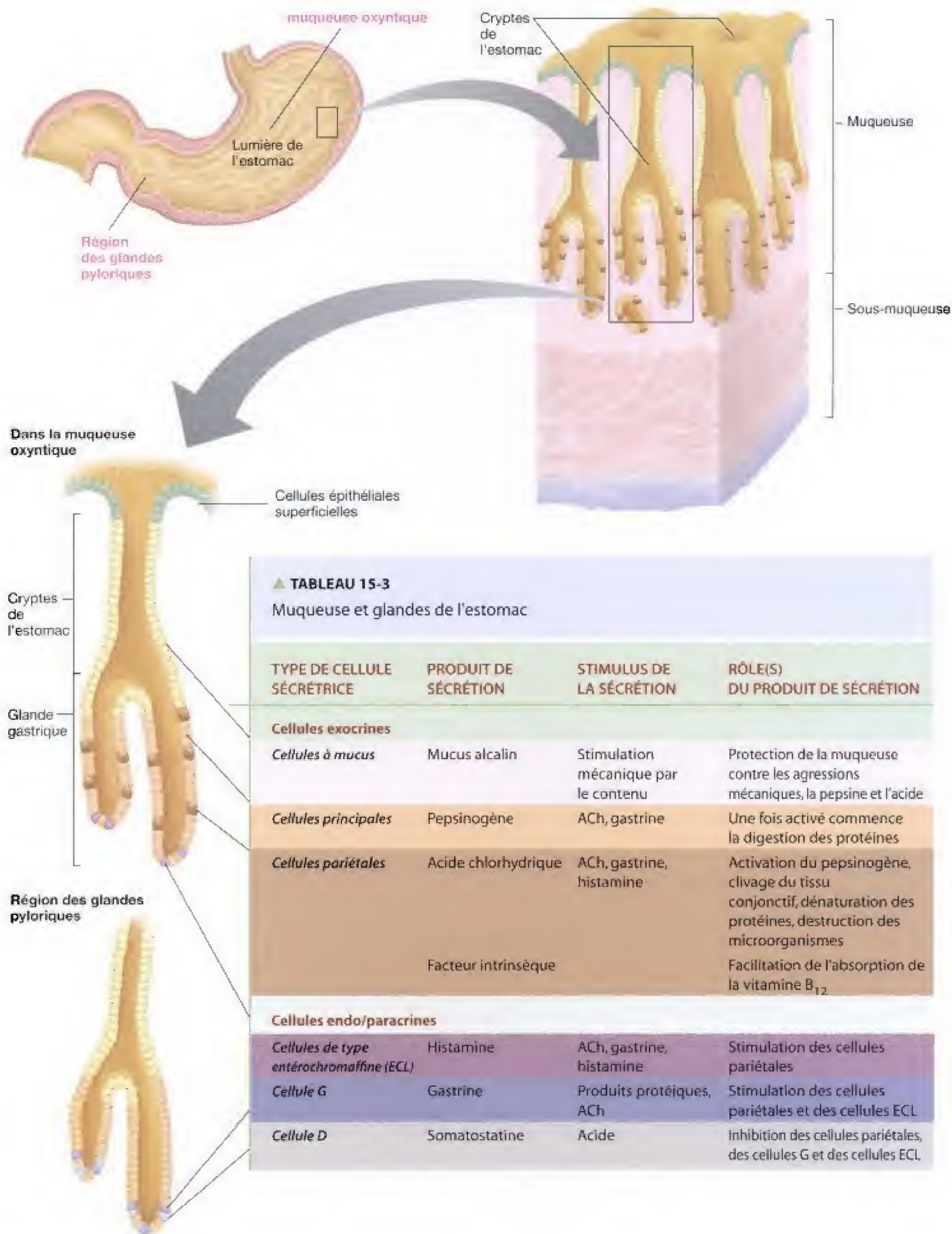
- Stimulation tactile du fond de la gorge, l'un des plus puissants stimuli. Par exemple le contact d'un abaisse langue ou d'un instrument de dentiste et le fait d'enfoncer profondément un doigt dans la bouche peut déclencher un haut-le-cœur ou le vomissement.
- Irritation ou distension de l'estomac et du duodénum.
- Augmentation de la pression intracrânienne par exemple au cours d'une hémorragie cérébro-méningée. Le vomissement après un traumatisme crânien est de mauvais augure et fait penser à un œdème ou un saignement intracrânien.
- Rotation ou accélération de la tête comme dans le mal des transports.
- Substances chimiques, comme certains toxiques et médicaments dits émétiques agissant soit sur les segments initiaux du tube digestif, soit sur des chémorécepteurs qui sont situés dans une région particulière du cerveau près du centre du vomissement et dont l'activation déclenche le vomissement. Par exemple certains médicaments anticancéreux sont cause de vomissement par suite de leur action sur ces chémorécepteurs.
- Phénomènes émotionnels liés à certains stimuli visuels ou olfactifs ou encore à l'anxiété ou à une situation stressante comme l'attente précédant un examen.

## EFFETS DU VOMISSEMENT

En cas de vomissements abondants, il y a perte importante du liquide et de l'acide qui seraient normalement réabsorbés. La réduction du volume plasmatique peut être cause de déshydratation et de problèmes circulatoires et celle d'acide peut entraîner l'alcalose métabolique (cf. p. 461).

Cependant le vomissement n'est pas toujours néfaste. Des vomissements réflexes peuvent contribuer à éliminer des sub-







stances nocives présentes dans l'estomac, évitant ainsi qu'elles ne soient absorbées. On utilise parfois des médicaments émétiques en cas d'ingestion de substances toxiques pour en accélérer l'élimination hors de l'organisme.

Nous en avons terminé avec la motilité gastrique et passons à l'étude de la sécrétion gastrique.

### ■ Le suc gastrique est sécrété par les glandes situées dans les cryptes de l'estomac

La production de suc gastrique est d'environ 2 litres par jour. Les cellules responsables de la sécrétion font partie de la muqueuse gastrique qui est faite de deux régions distinctes : 1) la muqueuse oxyntique qui tapisse le fundus et le corps et 2) la muqueuse antrale qui tapisse l'antrum (▲ Tableau 15-3). Les glandes prolongent les cryptes qui sont des invaginations de la muqueuse de surface qui tapisse le fundus et le corps. Les glandes gastriques sont faites de trois parties : l'isthme, le collet et la base. Les glandes comportent différents types de cellules : les unes exocrines, les autres endocrines et paracrines (cf. ▲ tableau 15-3).

Il y a trois variétés de cellules sécrétrices dans les cryptes et les glandes de la muqueuse oxyntique :

- les cellules à mucus situées à l'entrée des cryptes sécrètent le mucus clair et aqueux ;
- les cellules pariétales de l'isthme et du collet sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque ;
- les cellules principales de la base, les plus nombreuses, sécrètent le pepsinogène, précurseur de la pepsine.

Les sécrétions exocrines sont libérées dans la cavité de l'estomac et forment ensemble le suc gastrique.

Il y a aussi dans les cryptes des cellules souches qui se divisent rapidement et donnent naissance à toutes les nouvelles cellules de la muqueuse gastrique. Les cellules-filles soit migrent hors des cryptes pour former l'épithélium de surface, soit s'enfoncent plus profondément dans les glandes et se différencient en cellules principales ou pariétales. C'est ainsi que la muqueuse gastrique est renouvelée tous les trois jours environ.

Entre les cryptes, la muqueuse est faite d'épithélium de surface qui sécrète un épais mucus alcalin qui forme une couverture de plusieurs millimètres d'épaisseur à la surface de la muqueuse.

La sécrétion des cryptes de la région antrale contient surtout du mucus et aussi un peu de pepsinogène ; il n'y a pas de sécrétion d'acide dans cette région à la différence de la muqueuse oxyntique.

Étudions en détail ces sécrétions exocrines et leur rôle dans la digestion.

### ■ L'acide chlorhydrique active le pepsinogène

Les cellules pariétales sécrètent HCl dans la cavité des cryptes qui se vident dans la cavité gastrique proprement dite. Du fait de la sécrétion d'HCl, le pH peut tomber jusqu'à 2. Les ions  $H^+$  et  $Cl^-$  sont transportés activement par des pompes différentes de la membrane cellulaire des cellules pariétales. Les ions hydrogène sont transportés contre une énorme différence de concentration ; la concentration de  $H^+$  dans la lumière étant 3 à 4 millions de fois plus forte que dans le sang. Les ions  $Cl^-$  sont aussi transportés

contre une différence de concentration, mais beaucoup moins importante que dans le cas précédent, la concentration dans la lumière étant environ 1,5 fois celle du sang.

L'HCl n'est pas directement impliqué dans la digestion et n'est pas essentiel pour le fonctionnement gastro-intestinal, mais il a un rôle adjuvant. L'acide chlorhydrique

1. active le pepsinogène en pepsine active et amène le milieu au pH acide optimal pour l'activité de celle-ci ;
2. contribue à fragmenter les tissus conjonctifs et musculaires ce qui réduit la taille des particules d'aliments ;
3. dénature les protéines ; c'est-à-dire qu'il les déroule ce qui rend plus de liaisons peptidiques accessibles à l'attaque d'enzymes ;
4. conjointement avec le lysozyme salivaire tue la plupart des microorganismes ingérés avec les aliments bien que certains en réchappent et atteignent le gros intestin où ils se multiplient.

### ■ Une fois activé le pepsinogène commence la digestion des protéines

Le pepsinogène est le précurseur enzymatique inactif produit par les cellules principales. Il est stocké dans leur cytoplasme dans des vésicules de sécrétion, d'où il est libéré par exocytose à la suite d'une stimulation appropriée (cf. p. 24). Une fois le pepsinogène sécrété dans la lumière l'HCl en détache un petit fragment ce qui donne naissance à l'enzyme actif, la pepsine (● figure 15-9). Une fois formée la pepsine elle-même active de nouvelles molécules de pepsinogène, cas particulier du processus d'activation d'un enzyme par lui-même appelé autocatalyse.

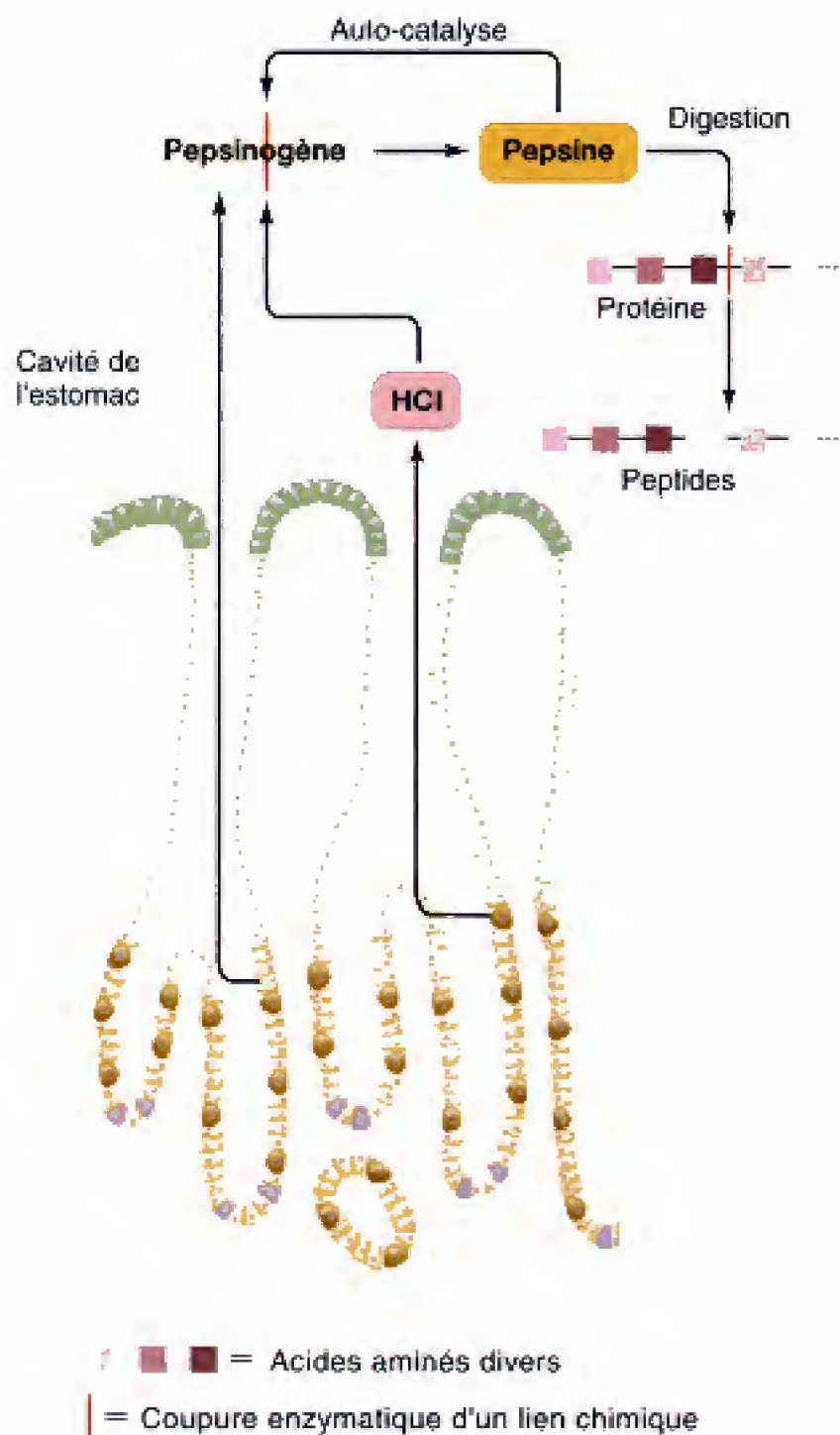
La pepsine commence la digestion des protéines en coupant certaines liaisons peptidiques ce qui produit des fragments peptidiques qui sont de petites chaînes d'acides aminés ; la pepsine, active en milieu acide, trouve dans le chyme acidifié par l'HCl un environnement optimal. La pepsine, doit être stockée et sécrétée sous forme inactive afin qu'elle ne digère pas les cellules qui la sécrètent. Elle reste sous forme inactive tant qu'elle n'est pas sécrétée dans la lumière de l'estomac où elle est activée seulement par l'acide chlorhydrique sécrété par d'autres cellules.

### ■ Le mucus a un rôle protecteur

La muqueuse gastrique est couverte de mucus produit par les cellules de l'épithélium de surface et par les cellules à mucus. Le mucus est une barrière de protection contre des agressions éventuelles susceptibles de léser la muqueuse :

- Il protège contre des agressions mécaniques par son effet lubrifiant.
- Il protège contre l'auto-digestion de l'estomac par la pepsine en inactivant celle qui est au contact de la couche qu'il forme à la surface de la muqueuse. (Mais il est sans effet sur celle qui est dans la lumière et est mélangée aux aliments).
- Étant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant HCl de sorte que le pH est neutre au contact de la muqueuse (mais il est sans effet sur HCl libre dans la lumière).





### ● FIGURE 15-9

**Activation du pepsinogène dans la cavité gastrique.** Dans la cavité gastrique, HCl active le pepsinogène en pepsine active en détachant un petit fragment de la molécule. Une fois activée la pepsine active le pepsinogène par auto-catalyse et commence la digestion des protéines. Sécrété sous forme inactive, le pepsinogène n'attaque pas les protéines des cellules sécrétrices. Ce n'est qu'une fois dans la cavité de l'estomac qu'il est activé au contact de l'HCl sécrété par d'autres cellules.

## ■ Le facteur intrinsèque est indispensable pour l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>

Le **facteur intrinsèque**, autre produit de sécrétion des cellules pariétales, est indispensable pour l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> qui ne peut être absorbée que combinée à lui. Le complexe facteur intrinsèque-vitamine B<sub>12</sub> se lie à un récepteur spécifique de l'iléon terminal, le dernier segment de l'intestin grêle, ce qui déclenche son endocytose (cf. p. 25).

La vitamine B<sub>12</sub> a un rôle crucial pour la formation normale des globules rouges. En l'absence de facteur intrinsèque, la vitamine B<sub>12</sub> n'est pas absorbée et ceci a pour conséquence l'anémie pernicieuse (cf. p. 319).

## ■ De multiples voies régulatrices influencent les cellules principales et pariétales

En plus des cellules exocrines, il y a dans l'estomac d'autres cellules sécrétrices qui produisent des facteurs endocrines ou paracrines plutôt que des sécrétions digestives proprement dites. Ce sont les suivantes (▲ tableau 15-3) :

- Des cellules endocrines, les **cellules G** situées uniquement dans les cryptes de la région antrale sécrètent dans le sang une hormone, la **gastrine**.
- Des cellules de type entérochromaffines (ECL pour Entero Chromaffin Like) dispersées parmi les cellules pariétales et principales des glandes de la muqueuse oxyntique sécrètent l'**histamine**, un facteur paracrine.
- Les **cellules D** dispersées dans les glandes proches du pylore et qui sont plus nombreuses dans le duodénum, sécrètent la **somatostatine** paracrine en cas de stimulation appropriée.

Ces trois facteurs régulateurs produits par les cryptes et les glandes de l'estomac ainsi que le neurotransmetteur **acétylcholine (ACh)** contrôlent essentiellement la sécrétion du suc gastrique. Les cellules pariétales ont des récepteurs spécifiques de chacun de ces facteurs. Trois d'entre eux — ACh, gastrine et histamine — stimulent la sécrétion d'HCl. Le quatrième facteur, la somatostatine, inhibe sa sécrétion. L'ACh et la gastrine stimulent la production de pepsinogène par les cellules principales. Voici des détails sur chacun de ces messagers chimiques.

- L'**acétylcholine** est un neurotransmetteur produit par le plexus nerveux intrinsèque de façon réflexe et par suite de stimulation vagale. Elle stimule les cellules pariétales et principales et aussi les cellules G et ECL.
- Les **cellules G** sécrètent l'hormone **gastrine** en réponse à la présence de protéines dans la lumière de l'estomac et à l'ACh. Comme la sécrétine et la CCK, la gastrine est une hormone gastro-intestinale importante. Apportée par le sang au fundus et au corps de l'estomac, la gastrine stimule les cellules pariétales et principales favorisant la production de suc gastrique très acide. En plus de cet effet direct sur les cellules pariétales, la gastrine stimule indirectement la sécrétion d'HCl en provoquant la production d'histamine par les cellules ECL. La gastrine est le principal facteur de la sécrétion d'HCl au cours d'un repas.
- L'**histamine**, un médiateur paracrine, est libérée par les cellules ECL en réponse à l'ACh et à la gastrine. Elle agit aussi localement sur les cellules pariétales voisines pour renforcer la sécrétion d'HCl.
- La **somatostatine** est libérée par les cellules D en réponse à l'acide. Elle agit localement par rétroaction négative pour inhiber la sécrétion des cellules pariétales, des cellules G et des cellules ECL s'opposant ainsi à l'activité des cellules sécrétrices d'HCl et à la production de leurs stimuli les plus puissants.

À partir de cette énumération on se rend évidemment compte que de nombreux messagers chimiques influencent les cellules pariétales et principales et aussi qu'ils agissent les uns sur les autres. Les circonstances de la libération de ces messagers seront mentionnées au cours de l'étude des différentes phases de la sécrétion gastrique.



■ **Le contrôle de la sécrétion gastrique comporte trois étapes**

La sécrétion de l'estomac est influencée par 1) des facteurs précédant l'arrivée d'aliments dans l'estomac, 2) des facteurs liés à la présence d'aliments dans l'estomac et 3) des facteurs duodénaux après que des aliments aient quitté l'estomac. La sécrétion gastrique est par conséquent divisée en trois phases céphalique, gastrique et intestinale.

**PHASE CÉPHALIQUE**

La *phase céphalique* (du grec *kephalè*, tête) de la sécrétion gastrique correspond à l'augmentation de la sécrétion d'HCl et de pepsinogène qui a lieu par rétroaction positive avant même qu'il y ait des aliments dans l'estomac. Le fait de penser à des aliments, d'en sentir l'odeur, de les goûter ou d'en déglutir stimule la sécrétion gastrique par l'intermédiaire du pneumogastrique de deux façons. Premièrement, la stimulation vagale cause l'augmentation de la production d'ACh qui à son tour cause la sécrétion accrue d'HCl et de pepsinogène par les cellules sécrétrices. Deuxièmement, la stimulation vagale stimule la sécrétion de gastrine par les cellules G de région antrale ce qui accroît la sécrétion d'HCl et de pepsinogène, l'effet de l'HCl étant renforcé par la stimulation de la sécrétion d'histamine par la gastrine (▲ tableau 15-4).

**PHASE GASTRIQUE**

La *phase gastrique* de la sécrétion commence avec l'arrivée des aliments dans l'estomac. Les stimuli agissant au niveau de l'estomac — protéines, distension, caféine, alcool — augmentent la sécrétion par des mécanismes intriqués. Par exemple, la présence dans l'estomac de protéines, le plus puissant des stimuli, stimule des chémorécepteurs qui activent le plexus nerveux intrinsèque qui stimule à son tour les cellules sécrétrices. De plus, les pro-

téines entraînent l'activation réflexe des branches gastriques du pneumogastrique ce qui renforce l'activité stimulante du système nerveux intrinsèque sur les cellules sécrétrices et fait sécréter de la gastrine. La gastrine est à son tour un stimulus puissant de la sécrétion supplémentaire d'acide et de pepsinogène et entraîne la production d'histamine qui renforce encore plus la sécrétion d'HCl. C'est par le moyen de ces mécanismes intriqués que les protéines causent la production du suc gastrique très acide et riche en pepsine grâce auquel se poursuit la digestion des protéines.

Cette réponse est appropriée quand l'estomac est plein d'aliments riches en protéines. La caféine et à un moindre degré l'alcool, stimulent la sécrétion acide de l'estomac même en l'absence d'aliments. Ceci peut être à l'origine d'irritation de la muqueuse gastrique de sorte que les boissons contenant de la caféine ou de l'alcool sont à éviter par les sujets souffrant d'hyperacidité gastrique ou d'ulcère gastroduodénal.

**PHASE INTESTINALE**

La *phase intestinale* de la sécrétion gastrique dépend de facteurs originaires de l'intestin grêle. Alors que la sécrétion est stimulée pendant les deux phases précédentes, elle est inhibée durant la phase intestinale. Cette phase est importante pour contribuer à réduire la production de suc gastrique quand le chyme commence à arriver dans l'intestin grêle comme nous allons le voir maintenant.

■ **La sécrétion gastrique diminue au fur et à mesure que l'estomac s'évacue dans le duodénum**

Après avoir exposé les facteurs qui déclenchent la sécrétion gastrique avant et pendant un repas, il convient d'examiner comment cette sécrétion cesse quand elle n'est plus nécessaire. Trois

▲ **TABLEAU 15-4**  
Stimulation de sécrétion gastrique

| PHASE            | STIMULUS                                                                                      | MÉCANISMES DE LA STIMULATION                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phase céphalique | Vue, odeur, goût des aliments, mastication, déglutition                                       | <div><div>Pneumo-gastrique</div><div><div>+ Innervation intrinsèque</div><div>+ cellules G</div></div><div><div>↑ACh</div><div>↑Gastrine</div></div><div><div>+ Cellules pariétales et principales</div><div>+ cellules ECL → ↑Histamine</div></div><div>↑Sécrétion gastrique</div></div> |
| Phase gastrique  | Présence dans l'estomac de protéines et de peptides, distension de l'estomac, caféine, alcool | <div><div>Pneumo-gastrique</div><div><div>+ Innervation intrinsèque</div><div>+ cellules G</div></div><div><div>↑ACh</div><div>↑Gastrine</div></div><div><div>+ Cellules pariétales et principales</div><div>+ cellules ECL → ↑Histamine</div></div><div>↑Sécrétion gastrique</div></div> |



L'ulcère peptique est une érosion qui atteint initialement la muqueuse de l'estomac et peut gagner les couches profondes de la paroi gastrique. Il se produit en cas de brèche dans la barrière muqueuse ce qui permet à la pepsine et à l'HCl d'attaquer la paroi gastrique. Le reflux fréquent de suc gastrique dans l'œsophage et l'excès d'acide gastrique insuffisamment neutralisé dans le duodénum peuvent aussi être à l'origine d'ulcère peptique de ces organes.

Il y a peu, la cause même de l'ulcère était inconnue ; c'est au début des années 1990 qu'a été faite la découverte surprenante que la bactérie *Helicobacter pylori* était la cause de plus de 80 % des ulcères peptiques. Chez ceux qui sont porteurs de cette bactérie le risque de faire un ulcère peptique dans les 10 à 20 ans suivants est 3 à 12 fois plus grand que chez ceux qui ne le sont pas. Le risque de cancer de l'estomac est lui aussi accru.

Pendant des décennies, les médecins ont écarté la possibilité de l'origine infectieuse des ulcères car les bactéries sont, typiquement, incapables de survivre dans un environnement aussi acide que la lumière de l'estomac. *H. pylori* est une exception et fait appel à différentes stratégies pour survivre dans cet environnement hostile. Premièrement, c'est un microorganisme mobile doté de quatre à six flagelles (appendices en forme de fouet ; voir la figure ci-jointe) qui lui permettent de s'enfoncer et d'élire résidence sous la couche épaisse de mucus gastrique ce qui le met à l'abri du contenu très acide de l'estomac. En outre, le lieu de prédilection d'*H. pylori* est l'antrum qui est dépourvu de cellules pariétales sécrétrices d'acide mais qui est toutefois atteint par l'HCl provenant de la partie supérieure de l'estomac. En plus, ces bactéries produisent de l'uréase, un enzyme qui transforme l'urée — un produit terminal du métabolisme des protéines — en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et  $\text{CO}_2$ . Or l'ammoniac est un tampon (cf. p. 460) qui neutralise l'HCl gastrique au voisinage d'*H. pylori*.

*H. pylori* contribue à la formation de l'ulcère en sécrétant des toxines qui sont cause d'inflammation persistante, ou *gastrite chronique*



*Helicobacter pylori*, la bactérie responsable de la grande majorité des ulcères peptiques porte des flagelles qui lui permettent de s'enfoncer sous la couche protectrice de mucus qui tapisse la muqueuse de l'estomac.

superficielle là où il s'établit. *H. pylori*, en plus, fragilise la barrière muqueuse de l'estomac en causant la rupture des jonctions étanches entre les cellules épithéliales, ce qui rend la muqueuse moins étanche que normalement.

Seuls ou en liaison avec ce coupable infectieux, d'autres facteurs connus contribuent à la formation de l'ulcère. L'exposition fréquente à certaines substances chimiques peut rompre la barrière muqueuse de l'estomac ; les plus importantes sont l'alcool éthylique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAID) comme l'aspirine, l'ibuprofène, ou d'autres médicaments plus actifs dans le traitement des rhumatismes inflammatoires et d'autres affections inflammatoires chroniques.

La barrière cède aussi fréquemment chez des sujets atteints de maladie débilitante comme des blessures ou des infections sévères. Des situations stressantes répétées sont souvent associées à la formation d'ulcère, probablement parce qu'elles stimulent une sécrétion acide excessive de l'estomac.

Quand la barrière muqueuse est rompue, l'acide et la pepsine diffusent dans la muqueuse et la sous-muqueuse ce qui a de graves conséquences. L'érosion (ulcère) superficielle s'étend au fur et à mesure que l'acide et la pepsine endommagent de plus en plus la paroi de l'estomac. Deux des plus graves complications de l'ulcère sont (1) l'hémorragie due aux lésions des capillaires sous-muqueux et (2) la perforation causant la fuite de contenu gastrique dans la cavité abdominale.

Le traitement de l'ulcère comporte les antibiotiques, les bloqueurs des récepteurs H-2 de l'histamine et les inhibiteurs de la pompe à protons. Depuis la découverte du rôle de l'infection dans la plupart des ulcères, les antibiotiques sont le traitement de choix, les autres médicaments pouvant leur être associés ou employés seuls.

Deux décennies avant la découverte d'*H. pylori*, des chercheurs avaient trouvé qu'un antihistaminique, la *cimétidine*, bloquait les récepteurs H-2 de l'histamine qui sont ceux auxquels se lie l'histamine produite par des cellules spécialisées de la paroi de l'estomac. Ces récepteurs diffèrent des récepteurs H-1 auxquels se lie l'histamine au cours des allergies de l'appareil respiratoire. Par conséquent, les antihistaminiques classiques utilisés dans les allergies respiratoires (comme le rhume des foins et l'asthme) ne sont pas actifs dans l'ulcère et la *cimétidine* ne l'est pas plus dans les manifestations allergiques respiratoires.

Une autre classe de médicaments utilisés dans le traitement de l'ulcère peptique est celle de ceux qui inhibent la sécrétion acide en bloquant la pompe qui transporte les ions  $\text{H}^+$  vers la cavité de l'estomac. Ces *inhibiteurs de la pompe à protons* ( $\text{H}^+$  est un proton ayant perdu son électron) contribuent à réduire l'effet corrosif de HCl sur le tissu dénudé de la paroi.

entrer dans les cellules et les endommager. Deuxièmement, les faces latérales des cellules sont réunies près de la lumière par des jonctions étanches de sorte que l'acide ne peut pas gagner la sous-muqueuse par diffusion entre les cellules à partir de la lumière (cf. p. 48). L'ensemble des dispositifs, qui permettent à l'estomac d'être plein d'acide sans être lésé par lui, porte le nom de **barrière muqueuse gastrique** (● figure 15-10). Ce mécanisme de défense est renforcé par le fait que la muqueuse se renouvelle entièrement tous les trois jours. Les cellules sont donc remplacées avant d'avoir été exposées aux conditions agressives

qui existent dans l'estomac suffisamment longtemps pour en avoir souffert.



Malgré la protection offerte par le mucus, par la barrière muqueuse et par le remplacement rapide des cellules de la muqueuse, la barrière est parfois franchie de sorte que la paroi gastrique est soumise à l'attaque acide et enzymatique. Quand ceci survient, il se forme un **ulcère peptique**. Le reflux acide dans l'œsophage et le passage de chyme excessivement acide dans le duodénum peuvent y entraîner la formation d'un ulcère peptique (pour la discussion complémentaire de l'ulcère, voir l'encadré ■ En plus de l'essentiel).



---

## ■ La digestion des glucides se poursuit dans le corps de l'estomac, celle des protéines commence dans l'antré

---

Il y a deux phénomènes digestifs distincts dans l'estomac. Les aliments restent à l'état d'une masse semi-solide dans le corps de l'estomac car les contractions péristaltiques n'y sont pas assez vigoureuses pour les brasser efficacement. Il y a donc peu de mélange des aliments avec le suc gastrique dans le corps de l'estomac et la digestion des glucides continue sous l'action de l'amylase salivaire dans la masse qu'ils forment. Certes l'acidité inactive l'amylase salivaire mais l'acide ne pénètre pas jusqu'à l'intérieur de la masse d'aliments.

Par contre dans l'antré, où les aliments et le suc gastrique sont intimement mélangés à l'HCl et à la pepsine, la digestion des protéines par le suc gastrique commence.

---

## ■ L'estomac n'absorbe pas de nutriments mais absorbe l'alcool et l'aspirine

---

Il n'y a pas d'absorption d'eau et de nutriments au travers de la muqueuse gastrique. Cependant des substances autres que des nutriments sont absorbées par l'estomac ; c'est le cas de l'alcool éthylique et de l'aspirine. L'alcool est assez liposoluble pour diffuser à travers la membrane lipidique des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et pour passer dans le sang des capillaires sous-muqueux. Toutefois l'absorption d'alcool est plus importante dans l'intestin grêle dont la surface absorbante est beaucoup plus grande que celle de l'estomac. De ce fait, la pénétration de l'alcool dans le sang est retardée quand l'évacuation de l'estomac est retardée et qu'il y a plus longtemps. Comme la présence de graisses dans le duodénum inhibe puissamment la motilité de l'estomac, la consommation d'aliments riches en lipides (comme le lait entier) avant ou en même temps que celle d'alcool empêche que celui-ci fasse sentir ses effets rapidement.

Les acides faibles, notamment l'acide acétylsalicylique, ou aspirine, sont absorbés par la muqueuse gastrique. Dans l'environnement très acide de l'estomac ces acides faibles sont liposolubles et peuvent être absorbés rapidement à travers la membrane des cellules épithéliales. La plupart des autres médicaments, qui sont absorbés seulement dans l'intestin, commencent à agir plus tardivement.

En ayant terminé avec l'estomac, nous abordons l'étude du segment suivant du tube digestif l'intestin grêle et celle des organes digestifs accessoires qui y déversent leur sécrétion.

---

## SÉCRÉTIONS BILIAIRE ET PANCRÉATIQUE

---

Une fois admis dans l'intestin, le contenu gastrique est mélangé non seulement au suc sécrété par la muqueuse de l'intestin grêle mais aussi aux sécrétions biliaire et pancréatique déversées dans le duodénum. Le rôle de ces organes digestifs annexes est exposé ci-dessous avant celui de l'intestin grêle lui-même.

---

## ■ Le pancréas est un organe mixte exocrine et endocrine

---

Le pancréas est un organe dont la tête est entourée par le duodénum et dont le corps allongé est situé en arrière et au-dessous de l'estomac au-dessus du premier duodénum (● figure 15-11). Il s'agit d'une glande mixte faite de tissu exocrine et de tissu endocrine. Le tissu exocrine est le plus abondant et consiste en grappes de cellules épithéliales formant des acinus dont les canaux excréteurs confluent pour former le canal pancréatique qui débouche dans le duodénum. Le tissu endocrine, moins abondant, forme les îlots de Langerhans qui sont dispersés dans tout le pancréas et sécrètent l'insuline et le glucagon (chapitre 17). Hormis leur anatomie, le pancréas exocrine et le pancréas endocrine n'ont rien de commun.

---

## ■ Le pancréas exocrine sécrète des enzymes digestifs et une solution aqueuse alcaline

---

Le suc sécrété par le pancréas exocrine est fait de deux constituants : 1) les enzymes pancréatiques sécrétées par les cellules acineuses et 2) la solution aqueuse alcaline sécrétée par les cellules de la paroi des canaux pancréatiques. Cette sécrétion alcaline est riche en bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ).

De même que le pepsinogène, les enzymes pancréatiques sont stockés dans des vésicules de sécrétion après avoir été synthétisés puis sécrétés par exocytose à la demande. Ces enzymes sont importants car ils sont capables de digérer tous les aliments, même en cas de déficit d'autres enzymes digestifs. Les cellules acineuses sécrètent trois catégories d'enzymes : 1) des enzymes protéolytiques qui digèrent les protéines, 2) l'amylase pancréatique qui contribue à la digestion des polysaccharides, et 3) la lipase pancréatique, l'enzyme cruciale de la digestion des lipides.

---

### ENZYMES PROTÉOLYTIQUES DU PANCRÉAS

Les trois principaux enzymes sont le trypsinogène, le chymotrypsinogène et la procarboxypeptidase. Quand le trypsinogène inactif est sécrété dans le duodénum il y est converti en trypsine active par l'entérokinase, un enzyme situé dans la membrane apicale des cellules épithéliales du duodénum. La trypsine active alors plus de trypsinogène par autocatalyse. De même que le pepsinogène, le trypsinogène doit rester inactif afin de ne pas digérer les cellules qui le produisent. Il reste inactif tant qu'il n'est pas dans la lumière duodénale où il est activé initialement par l'entérokinase puis par autocatalyse. Une protection supplémentaire est fournie par l'inhibiteur de la trypsine produit lui aussi par le pancréas qui bloque l'action de celle-ci en cas d'activation spontanée, prématurée du trypsinogène dans le pancréas.

Le chymotrypsinogène et la procarboxypeptidase, les autres enzymes protéolytiques du pancréas sont convertis en chymotrypsine et carboxypeptidase actives par la trypsine dans la lumière duodénale. En résumé, une fois que l'entérokinase a activé de la trypsine, c'est celle-ci qui poursuit l'activation des enzymes protéolytiques activés.

Chacun des enzymes protéolytiques rompt différentes liaisons peptidiques. Le produit final de ces ruptures est un mélange de petites chaînes peptidiques et d'acides aminés. Le mucus sécrété par l'épithélium de l'intestin protège la paroi intestinale contre la digestion par les enzymes protéolytiques.



gagne le duodénum par le canal pancréatique. La sécrétion aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  représente la majeure partie du volume de la sécrétion pancréatique qui atteint 1 à 2 litres par jour selon le type et l'intensité de la stimulation.

### ■ La sécrétion exocrine du pancréas est sous la dépendance de la sécrétine et de CCK

La sécrétion exocrine du pancréas dépend essentiellement de mécanismes hormonaux. Une faible part de la sécrétion exocrine du pancréas est causée par la stimulation parasympathique durant la phase céphalique de la digestion et une part minime a lieu sous l'effet de la gastrine pendant la phase gastrique. La stimulation de la sécrétion pancréatique a lieu essentiellement pendant la phase intestinale de la digestion quand le chyme est dans l'intestin grêle. Deux hormones intestinales, la sécrétine et la cholécystokinine (CCK), qui sont sécrétées en réponse à la présence de chyme dans le duodénum, ont un rôle majeur dans le contrôle de la sécrétion pancréatique (● figure 15-12).

#### RÔLE DE LA SÉCRÉTINE DANS LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

Le stimulus spécifique de la production de sécrétine est la présence d'acide dans le duodénum. La sécrétine atteint par voie sanguine le pancréas où elle stimule la production d'un liquide aqueux riche en  $\text{NaHCO}_3$  par les cellules des canaux. Même si d'autres stimuli peuvent déclencher la production de sécrétine, le stimulus acide est particulièrement favorable puisque la sécrétine stimule la sécrétion alcaline du pancréas qui le neutralise. Ce mécanisme fait partie du système de contrôle de la neutralité du chyme dans l'intestin. La quantité de sécrétine produite est proportionnelle à la quantité d'acide qui entre dans le duodénum de sorte que la quantité de  $\text{NaHCO}_3$  sécrété est asservie à l'acidité du contenu duodénal.

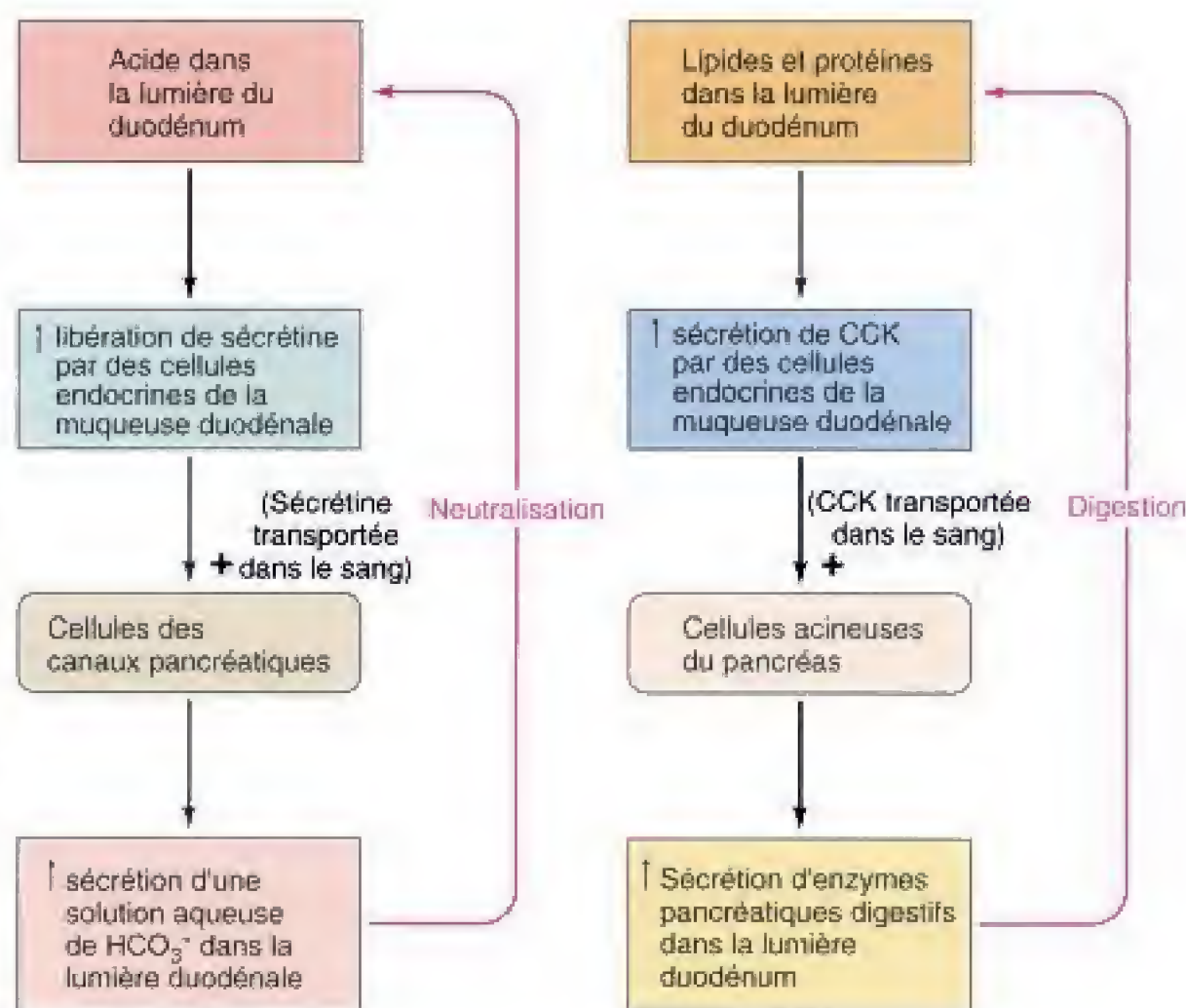
#### RÔLE DE LA CCK DANS LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

La sécrétion des enzymes digestifs du pancréas dépend de la cholécystokinine. Le principal stimulus de la sécrétion de CCK par les cellules endocrines de la muqueuse duodénale est la présence dans la lumière de nutriments, lipides surtout et protéines à un moindre degré. La circulation apporte la CCK au pancréas où elle stimule la sécrétion d'enzymes par les cellules des acini. Parmi les enzymes, il y a la lipase et les protéases qui digèrent les lipides et les protéines responsables de leur sécrétion. À l'inverse des lipides et des protéines, les glucides n'ont, semble-t-il, pas d'influence sur la sécrétion exocrine du pancréas.

Étudions maintenant la contribution des autres organes digestifs accessoires, le foie et la vésicule biliaire.

### ■ Le foie a beaucoup de fonctions importantes dont la sécrétion de bile

En sus du suc pancréatique, l'autre sécrétion digestive déversée dans la lumière duodénale est la bile. Le système biliaire com-



● FIGURE 15-12

Contrôle hormonal de la sécrétion du pancréas exocrine

porte le foie, la vésicule biliaire et les canaux correspondants.

#### FONCTIONS DU FOIE

Le foie est le plus volumineux et le plus important des organes ayant une activité métabolique ; il mérite d'être considéré comme la principale « usine métabolique » de l'organisme. Il est important pour la digestion du fait de la sécrétion de sels biliaires. Mais il accomplit beaucoup de tâches qui ne sont pas de nature digestive et dont la liste suit :

1. Métabolisme des principaux nutriments (glucides, lipides, protéines) après leur absorption par le tube digestif ;
2. Détoxification de déchets et d'hormones ainsi que de médicaments et d'autres composés organiques ;
3. Synthèse de protéines plasmatiques, y compris celles nécessaires à la coagulation du sang et celles qui véhiculent les hormones thyroïdiennes et le cholestérol dans le sang ;
4. Stockage de glycogène, de lipides, de fer, de cuivre et de nombreuses vitamines ;
5. Activation de la vitamine D en partenariat avec les reins et la peau ;
6. Élimination de bactéries et de globules rouges vieillissants grâce aux macrophages résidents (cf. p. 329) ;
7. Excrétion du cholestérol et de la bilirubine qui est un produit de dégradation de l'hème de l'hémoglobine des globules rouges vieillissants.

Malgré la diversité et la complexité de ces activités, il est surprenant qu'il n'y ait pas une variété de cellules spécialisées dans le foie. Chaque cellule hépatique, ou hépatocyte (du grec *hēpatos*, foie et *kutos*, cavité, cellule), est apte à accomplir l'ensemble des tâches métaboliques et sécrétrices à l'exception de la phago-



de micelles. De même que les sels biliaires, la lécithine a une partie liposoluble et une autre hydrosoluble, tandis que le cholestérol est pratiquement insoluble dans l'eau. Une micelle est faite d'un petit agrégat de sel biliaires et de lécithine dont les portions liposolubles forment un centre hydrophobe (« craignant l'eau ») tandis que les portions hydrosolubles forment une enveloppe hydrophile (« aimant l'eau ») (● figure 15-17). Une micelle est environ un million de fois plus petite qu'une gouttelette d'émulsion lipidique. Les micelles sont hydrosolubles en raison de leur enveloppe hydrophile et contiennent en solution dans leur centre lipidique des substances liposolubles insolubles dans l'eau. Elles sont donc un moyen de transport efficace dans le contenu intestinal aqueux de substances insolubles dans l'eau. Les principales substances transportées de cette façon vers les sites de leur absorption, sont les produits de digestion des lipides (monoglycérides et acides gras libres) ainsi que les vitamines liposolubles. S'ils n'étaient pas « pris en auto-stop » dans les micelles hydrosolubles, ces nutriments flotteraient dans le chyme aqueux comme de l'huile sur de l'eau et n'atteindraient pas la surface absorbante de l'intestin grêle.

En outre, le cholestérol quasiment insoluble dans l'eau se dissout dans le cœur lipidique des micelles ce qui est important pour son homéostasie.

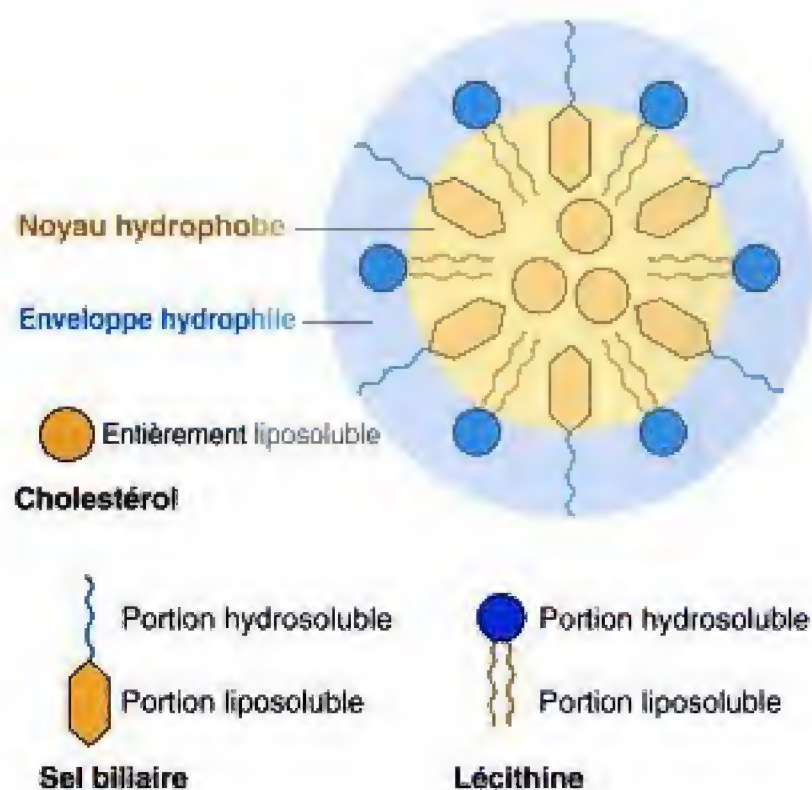
### ■ La bilirubine, qui est un produit de déchet, est excrétée dans la bile

La bilirubine, l'autre constituant majeur de la bile, n'a pas de rôle dans la digestion mais est l'un des rares produits de déchet excrétés dans la bile. C'est le principal pigment biliaire provenant de la dégradation des globules rouges usés. La durée de vie normale d'un globule rouge dans la circulation est de 120 jours. Les érythrocytes usés sont retirés du sang par les macrophages résidents de la paroi des sinusoides hépatiques et d'autres régions de l'organisme. La bilirubine est le produit terminal de dégradation de l'hème (la partie de la molécule contenant le fer) de l'hémoglobine des globules rouges sénescents. La bilirubine est extraite du sang par les hépatocytes et sécrétée activement dans la bile.

C'est un pigment jaune responsable de la couleur de la bile. Dans le tube digestif il est modifié par des enzymes bactériens et son changement de couleur est responsable de la coloration brune des fèces. Quand il n'y a pas de sécrétion biliaire, par exemple en cas d'obstruction des canaux biliaires, les selles ont une couleur gris pâle. Une petite quantité de bilirubine est normalement réabsorbée dans le sang et la fraction finalement excrétée dans l'urine est en grande partie responsable de la couleur jaune de celle-ci. La bilirubine peut être excrétée par les reins seulement après qu'elle ait été modifiée au cours de son passage dans l'intestin et le foie.

Si la bilirubine est produite plus rapidement qu'elle n'est excrétée, elle s'accumule dans l'organisme, ce qui est cause de jaunisse. En pareil cas les téguments ont une teinte jaunâtre ce qui est particulièrement visible sur la conjonctive (blanc des yeux). Il y a trois mécanismes possibles de jaunisse :

1. **Préhépatique.** C'est l'ictère (jaunisse) hémolytique dû à la destruction excessive (hémolyse) de globules rouges telle que la



● FIGURE 15-17

**Schéma d'une micelle** L'agrégation des constituants de la bile (sels biliaires, lécithine, cholestérol) forme des micelles qui sont faites d'une enveloppe hydrophile (soluble dans l'eau) et d'un noyau hydrophobe (liposoluble). Du fait que l'extérieur de la micelle est hydrosoluble, les produits de la digestion des lipides, qui ne le sont pas, peuvent être transportés dans le milieu aqueux de la lumière intestinale jusqu'à la surface des cellules épithéliales en se dissolvant dans le noyau liposoluble de la micelle.

quantité de bilirubine arrivant au foie dépasse ses possibilités d'excrétion.

2. **Hépatique** dû à une maladie du foie telle qu'il est incapable d'excréter une quantité normale de bilirubine.
3. **Posthépatique (ictère par rétention)** dû à l'obstruction de la voie biliaire, par exemple par un calcul, empêchant l'élimination de la bilirubine dans les fèces.

### ■ Les sels biliaires sont le principal stimulus de la sécrétion biliaire

La sécrétion biliaire dépend de facteurs chimiques, hormonaux et nerveux.

- **Facteurs chimiques (sels biliaires).** Toute substance qui stimule la sécrétion biliaire est dite **cholérétique**. Les sels biliaires sont les plus puissants des cholérétiques. La bile est stockée dans la vésicule biliaire entre les repas et expulsée dans le duodénum par la contraction de la vésicule au moment de ceux-ci. Après avoir participé à la digestion et à l'absorption, les sels biliaires réabsorbés et revenus au foie par le cycle entéro-hépatique stimulent la sécrétion biliaire. Celle-ci augmente donc pendant la digestion à un moment où les sels biliaires sont nécessaires et utiles.





- **Facteur hormonal (sécrétine).** La sécrétine stimule non seulement la sécrétion d'eau et de  $\text{NaHCO}_3$  du pancréas mais aussi la sécrétion biliaire aqueuse et alcaline sans augmentation concomitante de celle des sels biliaires.
- **Facteur nerveux (pneumogastrique).** La stimulation parasympathique du foie a peu d'effet sur la sécrétion biliaire. Cependant elle augmente celle-ci durant la phase céphalique de la digestion avant même l'arrivée d'aliments dans l'estomac et l'intestin.

### ■ La vésicule biliaire stocke et concentre la bile entre les repas et se vide durant ceux-ci

Alors même que les facteurs décrits ci-dessus causent l'augmentation de la sécrétion biliaire durant les repas, celle-ci est continue. Entre les repas la bile sécrétée est dérivée vers la vésicule biliaire où elle est stockée et concentrée. Le transport actif de sel hors de la vésicule biliaire, l'eau suivant par osmose, multiplie par 5 à 10 la concentration des substances organiques dans la bile.



La vésicule biliaire, qui est le lieu de stockage de la bile concentrée, est de ce fait le site de prédilection de la formation par précipitation des calculs biliaires. Il est heureux que le rôle de la vésicule biliaire ne soit pas essentiel pour la digestion si bien que son ablation chirurgicale à cause de calculs ou d'une autre affection, ne cause pas de difficulté particulière. En pareil cas, la bile sécrétée entre les repas est stockée dans le canal cholédoque dilaté.

Pendant la digestion d'un repas, quand le chyme atteint l'intestin grêle, la présence d'aliments notamment de lipides dans le duodénum, stimule la sécrétion de CCK. Cette hormone cause la contraction de la vésicule biliaire et l'ouverture du sphincter d'Oddi de sorte que la bile est déversée dans le duodénum où elle contribue à la digestion des graisses qui ont déclenché sa sécrétion.

## INTESTIN GRÊLE

C'est dans l'intestin grêle qu'a lieu la quasi totalité de la digestion et de l'absorption. Il n'y a plus de digestion et d'absorption de nutriments au-delà. Dans le côlon, il y a une faible absorption d'eau et de sel. L'intestin grêle est un tube pelotonné dans la cavité abdominale et unit l'estomac au gros intestin. Il est divisé de façon quelque peu arbitraire en trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

Comme nous l'avons fait jusqu'ici nous étudierons successivement la motilité, la sécrétion, la digestion et l'absorption. La motilité de l'intestin grêle comporte la *segmentation* et le *complexe moteur migrant*.

### ■ Les contractions segmentaires brassent et propulsent lentement le chyme

La *segmentation*, qui est la principale modalité de motilité pendant la digestion d'un repas, mélange et propulse lentement le chyme. Elle consiste en contractions annulaires, oscillantes du muscle lisse circulaire tout le long de l'intestin grêle ; les régions

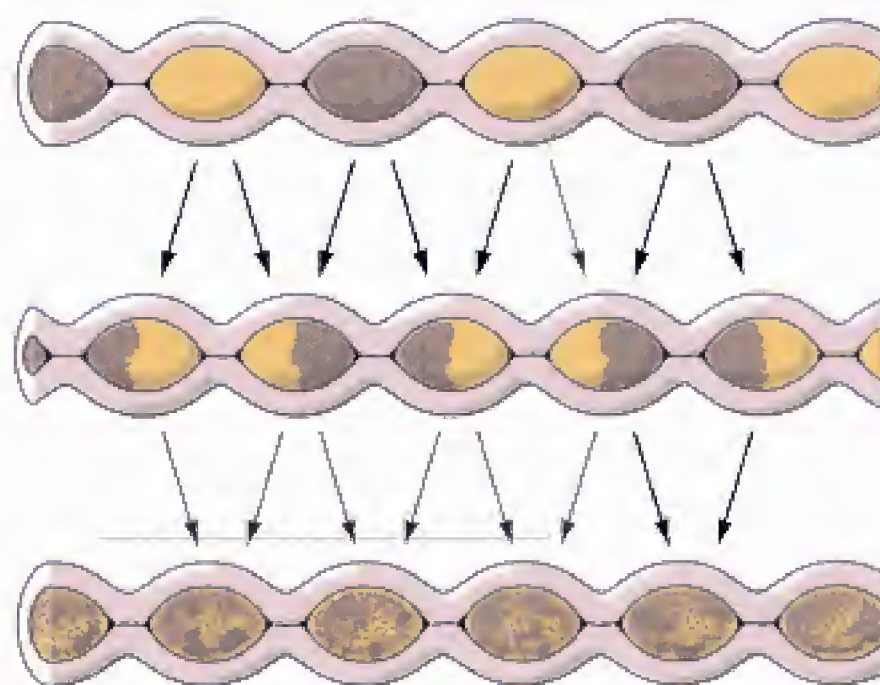
relâchées, situées entre les anneaux de contraction, contiennent une petite quantité de chyme. Les anneaux de contraction sont distants de quelques centimètres et donnent à l'intestin grêle l'apparence d'un chapelet de saucisses. Ils ne progressent pas le long de celui-ci comme une onde péristaltique. À la différence de celle-ci, les segments contractés se relâchent au bout de peu de temps et les segments antérieurement relâchés se contractent. De ce fait, le chyme contenu dans les segments initialement au repos est poussé dans les deux sens vers les zones nouvellement au repos (● figure 15-18). Une telle zone reçoit donc du chyme des zones qui, situées juste avant et après lui, se contractent. Puis l'alternance de contraction et de relâchement recommence de sorte que le chyme est fragmenté, malaxé et bien mélangé. Ce brassage a deux effets : d'une part il mélange le chyme et les sucs digestifs sécrétés dans la lumière de l'intestin grêle, d'autre part il le met en contact intime avec la muqueuse absorbante de l'intestin grêle.

### DÉCLENCHEMENT ET CONTRÔLE DE LA SEGMENTATION

Les contractions segmentaires sont causées par l'activité de cellules « pacemaker » qui produisent un rythme électrique de base analogue à celui qui est à l'origine du péristaltisme de l'estomac. Dans l'intestin grêle, ce rythme électrique de base dépolarise jusqu'au seuil les cellules du muscle lisse circulaire ce qui entraîne des contractions annulaires de même rythme que lui.

#### ● FIGURE 15-18

**Segmentation.** La segmentation est faite d'anneaux de contraction le long de l'intestin grêle. En quelques secondes les régions contractées se relâchent et les régions antérieurement relâchées se contractent. Ces contractions cycliques homogénéisent le chyme dans la lumière intestinale.





La réactivité du muscle lisse circulaire et, par conséquent, la force de la contraction annulaire, sont influencées par les facteurs qui modifient l'excitabilité des cellules musculaires en rapprochant ou éloignant du seuil le potentiel de base autour duquel le rythme électrique de base oscille. La segmentation est peu importante entre les repas mais devient très intense juste après. La segmentation du duodénum et celle de l'iléon commencent simultanément dès que du chyme entre dans l'intestin. Celle du duodénum est due essentiellement à sa distension par du chyme, celle de l'iléon est plutôt due à la gastrine dont la sécrétion est déclenchée par la présence d'aliments dans l'estomac (on a qualifié ce phénomène de **réflexe gastro-iléal**). L'innervation extrinsèque est capable de modifier la force de contraction : le parasympathique renforce la segmentation alors que le sympathique s'y oppose.

### RÔLE DE LA SEGMENTATION

Outre le brassage du chyme, la segmentation est responsable de la lente progression du chyme le long de l'intestin grêle. Comment cela se fait-il puisque chaque contraction segmentaire pousse du chyme dans les deux sens ? Ceci est lié au fait que la fréquence des contractions diminue le long de l'intestin grêle. Les cellules pacemaker du duodénum se dépolarisent spontanément plus rapidement que celles situées plus en aval dont les plus lentes sont celles de l'iléon terminal. La fréquence de segmentation est de 12/min dans le duodénum et de 9/min dans l'iléon terminal. Comme la fréquence de la segmentation est plus rapide vers la partie initiale que vers la terminaison de l'intestin grêle, plus le chyme est poussé vers l'aval que vers l'amont. Ainsi, le chyme est vigoureusement brassé et mélangé et avance lentement vers la terminaison de l'intestin grêle ce qui crée les conditions favorables à la digestion et à l'absorption. Cette lente progression donne le temps à la digestion et à l'absorption de se produire. Le chyme met environ trois à cinq heures pour parcourir l'intestin grêle.

### ■ Le complexe moteur migrant parcourt et nettoie l'intestin grêle entre les repas

Quand la quasi totalité du repas a été absorbée, la segmentation cesse et est remplacée, entre les repas par le **complexe moteur migrant** qui est fait d'une succession de faibles contractions péristaltiques qui progressent sur une courte distance le long de l'intestin avant de mourir. Elles commencent à l'estomac et migrent le long de l'intestin ; c'est-à-dire que chaque nouvelle onde péristaltique commence un peu en aval de la précédente. Le complexe moteur migrant parcourt l'intestin grêle en 100 à 150 min et s'arrête à l'extrémité de l'iléon. Une fois celle-ci atteinte, le cycle recommence et ceci jusqu'au repas suivant. Chaque onde péristaltique nettoie l'intestin grêle en poussant vers le côlon les restes du repas précédent, les débris de muqueuse et les germes. Une fois que l'extrémité de l'intestin grêle est atteinte, le cycle recommence et ainsi de suite jusqu'au repas suivant. On pense qu'une hormone controversée, la *motiline*, sécrétée par des cellules endocrines de l'intestin grêle contrôlerait le complexe moteur migrant. Avec l'absorption du repas suivant, le complexe moteur migrant cesse et la segmentation reprend.

### ■ La jonction iléo-caecale empêche la contamination de l'intestin grêle par les bactéries du côlon

La terminaison de l'iléon débouche dans le caecum (● figure 15-19). Deux facteurs font que cette jonction iléo-caecale joue le rôle d'une barrière à sens unique entre l'intestin grêle et le gros intestin. Premièrement, des replis de tissu forment une valve qui fait saillie dans le caecum. Cette valve iléo-caecale s'ouvre aisément quand le contenu de l'iléon est poussé dans le caecum, mais s'oppose au reflux du contenu caecal vers l'iléon. Deuxièmement, le muscle lisse des derniers centimètres de l'iléon forme un sphincter épais qui est sous le contrôle de facteurs nerveux et hormonaux. La plupart du temps ce sphincter iléo-caecal est faiblement contracté. Sa contraction est renforcée quand le caecum est distendu, alors qu'il se relâche en cas de distension de l'iléon ce qui est lié à l'activité du plexus nerveux intrinsèque régional. Grâce à cela la jonction iléo-caecale empêche la contamination de l'iléon par le contenu caecal riche en bactéries et permet le passage du contenu de l'iléon vers le caecum. Si les bactéries du côlon passaient dans l'intestin grêle elles pourraient s'y multiplier rapidement. Le relâchement du sphincter est accru par la gastrine sécrétée au début d'un repas quand l'activité gastrique est forte. Ceci facilite l'évacuation des fibres non digérées et des résidus non absorbés d'un précédent repas quand arrive dans l'intestin le contenu du nouveau repas.

### ■ La sécrétion de l'intestin grêle ne contient pas d'enzymes digestifs

Les glandes exocrines de la muqueuse de l'intestin grêle sécrètent quotidiennement environ 1,5 litre de liquide aqueux et de mucus qui forment le **suc intestinal**. La sécrétion augmente après les repas en réponse à la stimulation locale par le chyme de la muqueuse de l'intestin grêle.

Le suc intestinal ne contient pas d'enzymes digestifs. Bien entendu la muqueuse de l'intestin grêle produit de tels enzymes mais ils ne sont pas sécrétés dans la lumière et sont situés dans la paroi apicale des cellules épithéliales où ils agissent.

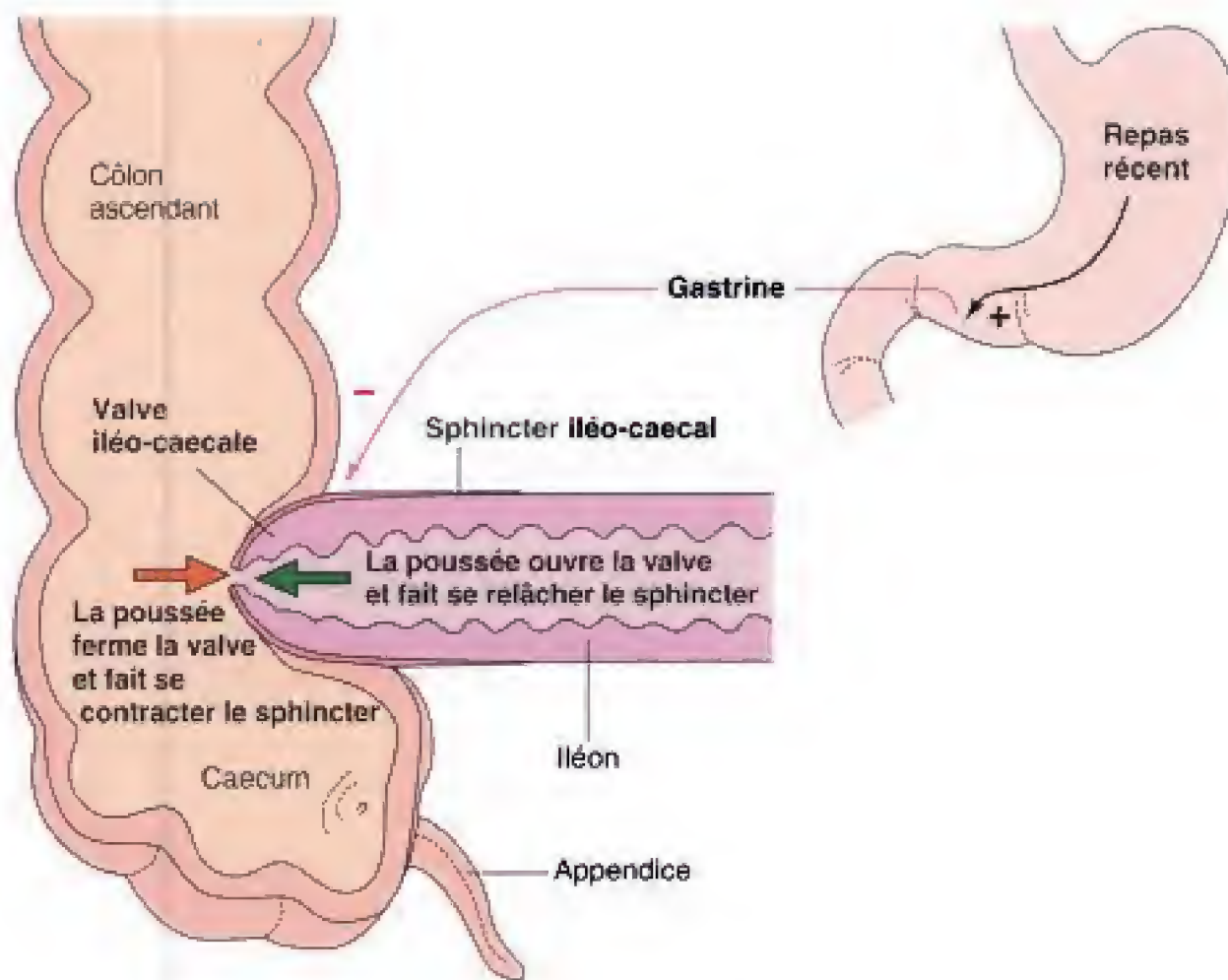
Le mucus sécrété protège la muqueuse et est lubrifiant. De plus le milieu aqueux dû à la sécrétion d'eau favorise l'action des enzymes digestifs, notamment les réactions d'hydrolyse, rupture de liaison chimique par réaction avec  $H_2O$ , dont l'efficacité est maximale quand tous les réactifs sont en solution aqueuse.

### ■ La digestion est achevée dans les cellules par les enzymes de l'intestin grêle

La digestion dans la lumière de l'intestin grêle est faite par les enzymes pancréatiques, la bile facilitant celle des lipides. Les lipides sont réduits par ces enzymes en monoglycérides et acides gras libres absorbables, les protéines le sont en petits peptides et en quelques acides aminés et les glucides en disaccharides et en quelques monosaccharides. Au bout du compte la digestion des lipides est menée à terme dans la lumière intestinale alors que celle des glucides et des protéines y est incomplète.

La surface apicale des cellules épithéliales de la muqueuse (celle qui fait face à la lumière) est hérissée de **microvillosités** formant une **bordure en brosse** (cf. p. 37). La membrane cellulaire de celle-ci contient trois catégories différentes d'enzymes :





● **FIGURE 15-19**

**Fonctionnement de la valve iléo-caecale** La jonction entre le caecum et l'iléon est formée par la valve iléo-caecale entourée par une couche épaisse de muscle lisse formant un véritable sphincter. La pression dans le caecum ferme la valve ce qui prévient la contamination du contenu riche en nutriments de l'intestin grêle par celui du côlon riche en bactéries. Sous l'effet de l'augmentation de pression du côté iléal de la valve et de la gastrine, hormone sécrétée quand des aliments arrivent dans l'estomac, la valve et le sphincter s'ouvrent laissant passer le contenu iléal dans le gros intestin.

1. L'entérokinase qui active un enzyme pancréatique, le trypsinogène.
2. Des disaccharidases (maltase, sucrase et lactase) qui terminent la digestion des glucides en donnant des monosaccharides par hydrolyse des disaccharides restants (maltose, sucrose et lactose respectivement).
3. Des aminopeptidases qui scindent par hydrolyse les peptides en leurs acides aminés constitutifs achevant ainsi la digestion des protéines.

C'est donc dans la bordure des cellules épithéliales que la digestion est achevée (les étapes de la digestion des trois grandes classes de nutriments sont résumées dans le ▲ tableau 15-6).

Une maladie assez courante, l'intolérance au lactose, est due à une insuffisance en lactase, la disaccharidase spécifique de la digestion du lactose, le glucide du lait. La plupart des enfants de moins de quatre ans ont une lactase adéquate mais elle diminue progressivement chez de nombreux adultes de sorte que son activité est réduite ou perdue. En cas d'ingestion de lait ou de produits lactés, le lactose, qui n'est pas digéré, reste dans la lumière intestinale ce qui a plusieurs conséquences. Premièrement, l'accumulation de lactose intact cause un gradient osmolaire qui attire de l'eau dans



**Note clinique**

la lumière. Deuxièmement, les bactéries du gros intestin ont la capacité d'utiliser le lactose comme source d'énergie, ce qui entraîne la production de grandes quantités de  $\text{CO}_2$  et de méthane. La distension de l'intestin par du liquide et par des gaz est à l'origine de douleur (coliques) et de diarrhée. Selon l'importance du déficit en lactase et la quantité de lactose ingéré les symptômes vont d'un malaise digestif léger à une diarrhée grave avec déshydratation.

Il reste à étudier l'absorption des aliments. Jusqu'ici rien n'a été absorbé, ni eau, ni électrolytes ni nutriments.

### ■ L'intestin grêle est remarquablement adapté à son rôle primordial dans l'absorption

La totalité des produits de la digestion des glucides, des lipides et des protéines ainsi que des électrolytes, des vitamines et de l'eau sont absorbés par l'intestin grêle. Normalement seule l'absorption du fer et du calcium est ajustée aux besoins de l'organisme. De ce fait, plus il y a d'aliments ingérés, plus il en sera digéré et absorbé comme ne le savent que trop bien ceux qui essayent de réduire leur poids.

La plupart de l'absorption a lieu dans le duodénum et le jéjunum, non pas que l'iléon n'en soit pas capable mais parce qu'elle est pratiquement achevée quand le contenu intestinal y arrive. Le pouvoir d'absorption du grêle dispose d'une réserve fonctionnelle importante. En pratique, on peut supprimer près de 50 % de l'intestin grêle sans retentissement sur l'absorption à une exception près. Si l'on supprime la partie terminale de l'iléon, la vitamine  $\text{B}_{12}$  et les sels biliaires ne sont pas bien absorbés parce que les mécanismes de transport correspondants n'existent que là. Toutes les autres substances peuvent être absorbées par n'importe quelle partie de l'intestin grêle.

Il y a deux raisons pour lesquelles la muqueuse tapissant l'intestin grêle est remarquablement adaptée à l'absorption : 1) sa





La malabsorption (défaut d'absorption) peut être due à des lésions ou à la réduction de la surface de la muqueuse intestinale. Une des causes les plus communes est l'entéropathie par intolérance au gluten, ou maladie coeliaque, dans laquelle l'intestin grêle est anormalement sensible au *gluten* qui est une protéine constitutive du blé et de certaines autres graines de graminées.

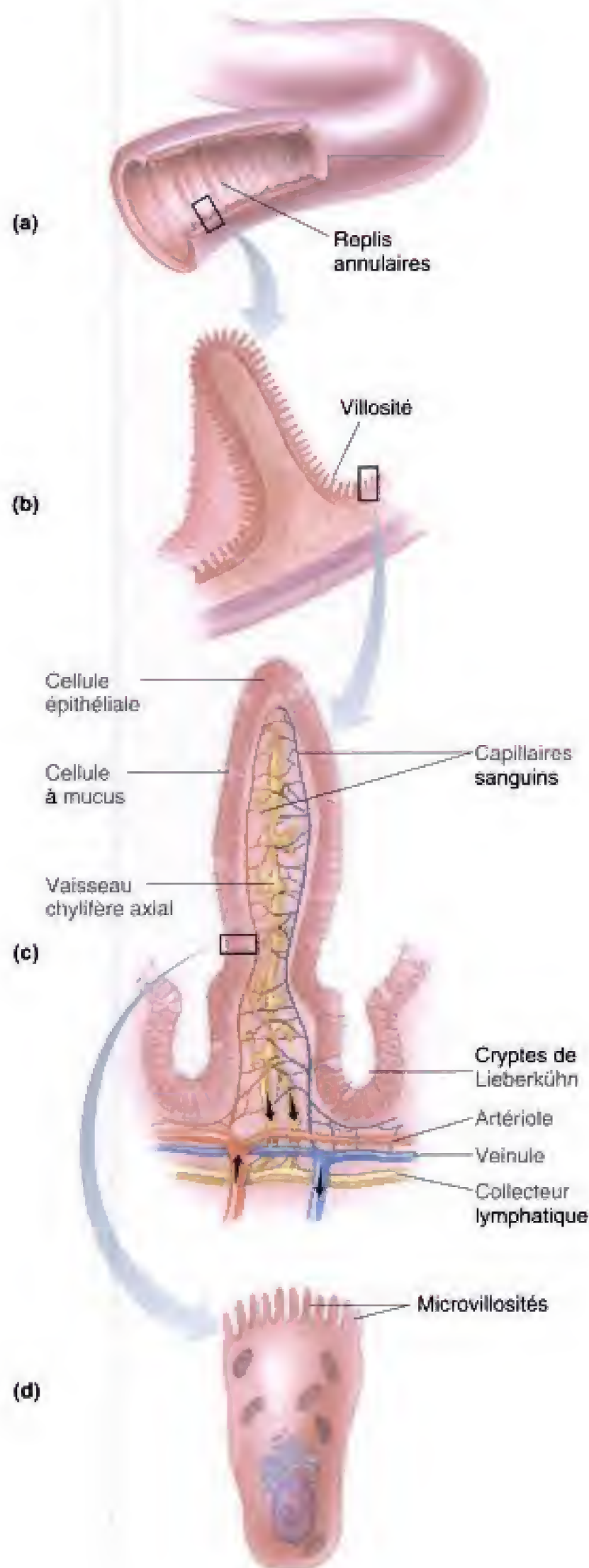
Par un mécanisme incomplètement élucidé, le gluten endommage les villosités intestinales : leur nombre est réduit, la muqueuse est aplatie et les microvillosités sont raccourcies et épaissies (● figure 15-22). Ceci réduit la surface disponible pour l'absorption de tous les nutriments. Le traitement consiste à éliminer le gluten de l'alimentation.

### STRUCTURE DES VILLOSITÉS

L'absorption au travers de la paroi intestinale repose sur des transports épithéliaux analogues à ceux des tubules rénaux (cf. p. 415). Chaque villosité comporte les composants suivants (● figure 15-20c).

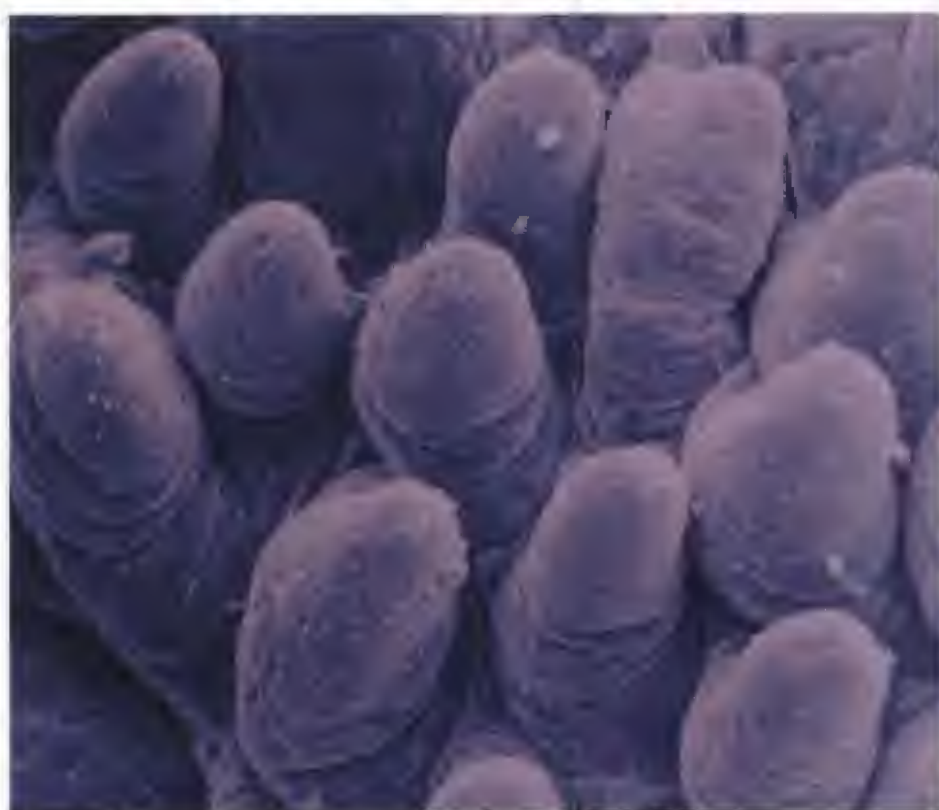
- Les *cellules épithéliales recouvrent la surface des villosités*. Les cellules épithéliales des villosités sont réunies latéralement par des jonctions étanches qui freinent le passage de substances contenues dans la lumière entre les cellules quoiqu'elles ne soient pas aussi étanches que celles de l'épithélium de l'estomac. Ces cellules ont dans leur bordure en brosse les transporteurs pour l'absorption des nutriments et des électrolytes ainsi que les enzymes qui terminent la digestion des glucides et des protéines.
- Un *axe de tissu conjonctif*
- Un *réseau capillaire*. Chaque villosité est irriguée par une artériole qui donne naissance à un réseau capillaire. De celui-ci part une veinule par laquelle le sang quitte la villosité.
- Un *capillaire lymphatique*. L'axe de chaque villosité est occupé par un capillaire lymphatique, le *vaisseau chylifère*.

Les substances digérées absorbées gagnent le réseau capillaire ou le vaisseau chylifère. Au cours de son absorption une substance doit passer à travers la cellule épithéliale, diffuser dans



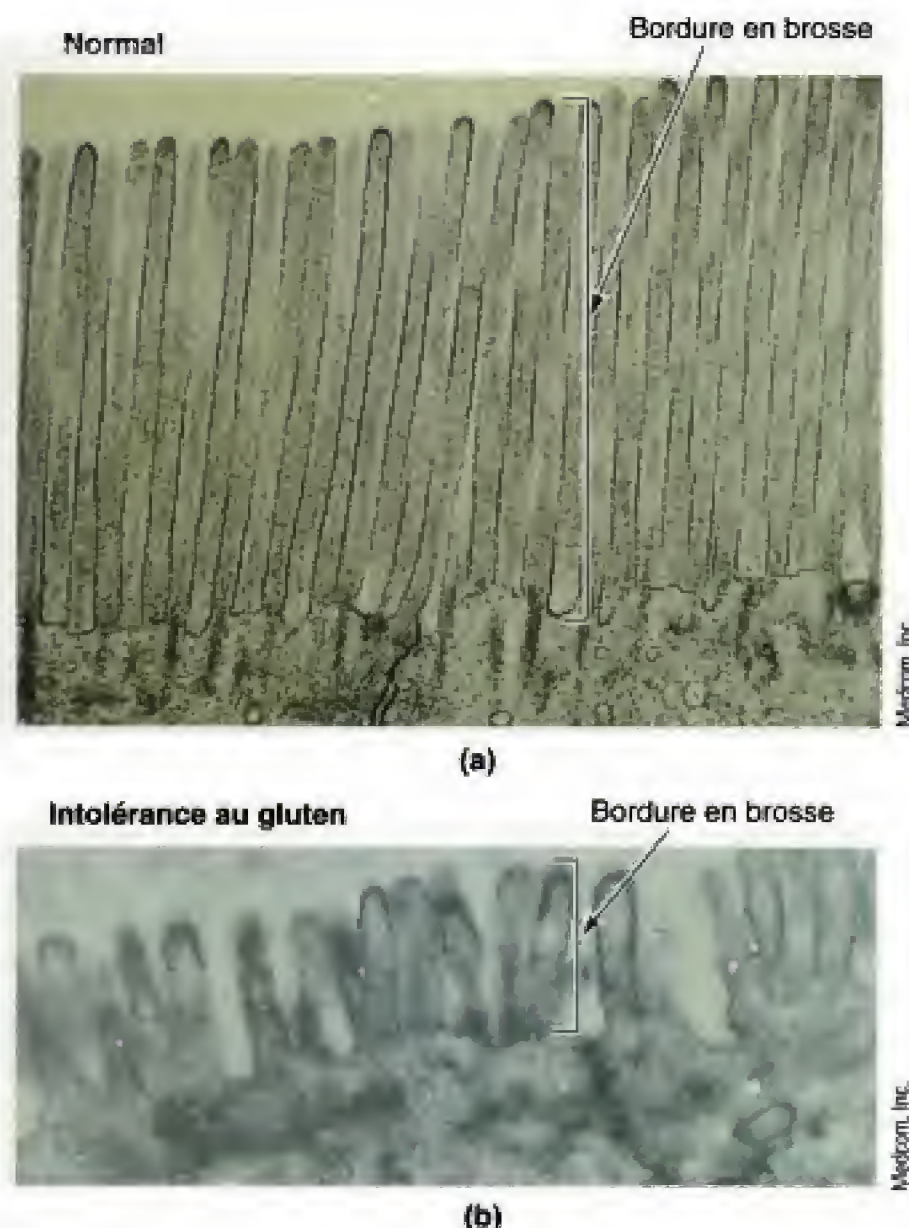
### ● FIGURE 15-21

Aspect au microscope électronique à balayage des villosités faisant saillie à la surface de la muqueuse intestinale.



Michael Webb/Visuals Unlimited





● FIGURE 15-22

Atrophie de la bordure en brosse dans l'intolérance au gluten (maladie coeliaque). a) Vue au microscope électronique à transmission de la bordure en brosse d'une cellule épithéliale normale de l'intestin. b) Vue au même grossissement des microvillosités épaissies et courtes en cas d'intolérance au gluten.

le liquide interstitiel du tissu conjonctif de la villosité puis traverser la paroi d'un capillaire ou d'un vaisseau chylifère. L'absorption peut être un processus passif ou actif ; dans ce dernier cas il y a consommation d'énergie à l'occasion de l'une des étapes au moins du transport épithélial.

### ■ La muqueuse intestinale se renouvelle rapidement

Entre les villosités, de peu profondes invaginations de la muqueuse forment les cryptes de Lieberkühn (● figure 15-20c). À l'inverse des cryptes de l'estomac celles de l'intestin ne produisent pas d'enzymes digestifs mais elles sécrètent de l'eau et des électrolytes qui composent le suc intestinal avec le mucus sécrété par les cellules de la surface des villosités.

Les cryptes jouent le rôle de pépinières. Les cellules situées à l'extrémité des villosités desquament en permanence et sont remplacées rapidement grâce à l'activité mitotique considérable

des cellules souches de la crypte. De nouvelles cellules, qui sont produites en permanence dans les cryptes, progressent jusqu'à l'extrémité des villosités et expulsent vers la lumière les cellules situées au sommet de celles-ci. Environ 100 millions de cellules intestinales desquament ainsi chaque minute. La migration depuis les cryptes jusqu'à l'extrémité des villosités prend environ trois jours de sorte que l'épithélium intestinal est renouvelé tous les trois jours. En raison de la rapidité de leurs divisions les cellules souches des cryptes sont extrêmement sensibles aux radiations et aux médicaments anticancéreux.

Les nouvelles cellules atteignent leur maturité au cours de leur migration le long des villosités. La concentration en enzymes augmente dans la bordure en brosse de sorte que ce sont les cellules situées à l'extrémité des villosités qui ont le plus fort pouvoir de digestion et d'absorption. Au maximum de leurs possibilités elles sont poussées dans la lumière par des cellules fraîches de sorte que le contenu intestinal est constamment au contact de cellules parfaitement équipées. De plus, comme dans l'estomac, ce renouvellement rapide est essentiel. Les cellules soumises en permanence à l'action abrasive et corrosive du contenu de la lumière intestinale sont aisément endommagées et leur survie est brève, d'où la nécessité de leur remplacement continu par des cellules fraîches.

Les cellules âgées tombées dans la lumière ne sont pas complètement perdues pour l'organisme. Elles sont digérées et leurs constituants sont absorbés et secondairement réutilisés dans de nouvelles synthèses.

En plus des cellules souches il y a dans les cryptes des cellules qui les protègent grâce à la production de lysozyme et d'autres substances qui sont nuisibles pour les bactéries.

Envisageons maintenant les mécanismes de l'absorption des différents constituants de l'alimentation.

### ■ Des mécanismes spéciaux facilitent l'absorption de la plupart des nutriments

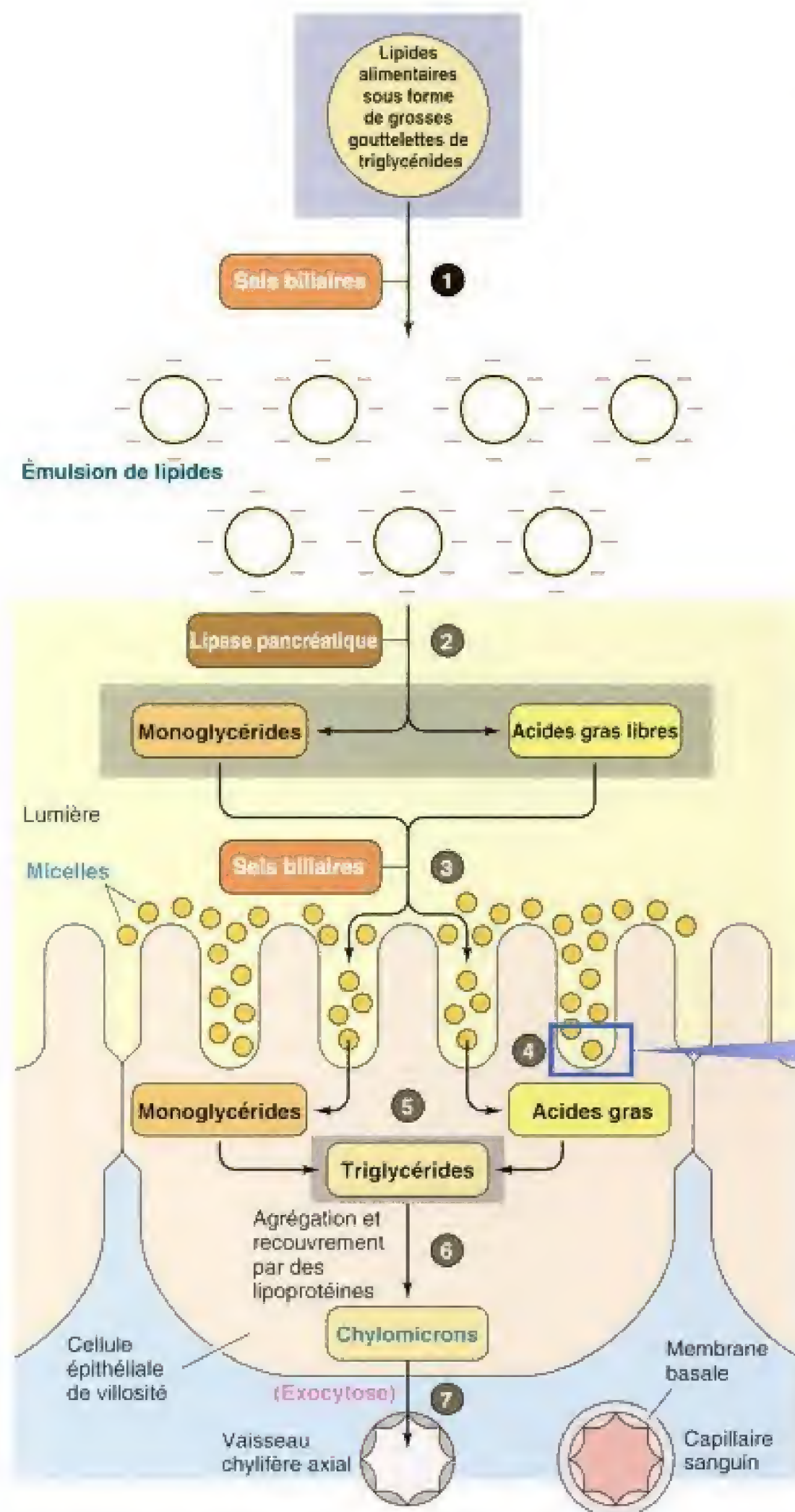
L'épithélium est spécialisé dans l'absorption du contenu de l'intestin grêle

#### ABSORPTION DE L'EAU ET DU SEL

Le sodium est absorbé de façon active ou passive. Quand le gradient électrochimique favorise le passage du sodium de la lumière vers le sang, le sodium diffuse passivement vers le liquide interstitiel des villosités en passant entre les cellules épithéliales par les jonctions intercellulaires qui ne sont pas parfaitement étanches. Le passage de sodium à travers les cellules est coûteux en énergie et est dû à l'action de la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase située dans leur paroi basolatérale, mécanisme semblable à celui du transport de  $\text{Na}^+$  par les cellules du tubule rénal (cf. p. 416 et 419).

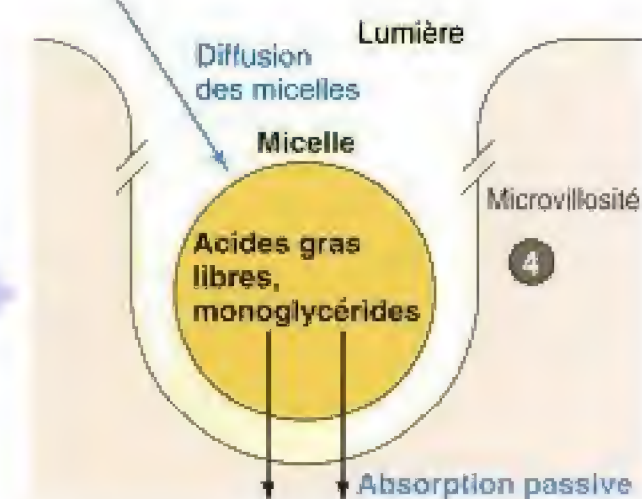
De même que dans la partie initiale du tubule rénal, l'absorption de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , glucose et acides aminés par l'intestin grêle est liée au transport actif de  $\text{Na}^+$ . Le  $\text{Cl}^-$  suit passivement sous l'effet du gradient électrique causé par l'absorption du  $\text{Na}^+$  mais peut aussi être absorbé activement si nécessaire. L'eau est absorbée passivement grâce au gradient osmotique produit par l'absorption active de  $\text{Na}^+$ .





Les lipides, qui ne sont pas solubles dans l'eau, subissent une série de transformations pour pouvoir être digérés et absorbés.

- 1 Les lipides alimentaires sous la forme de grosses gouttelettes de graisses sont émulsifiés par l'action détergente des sels biliaires en une suspension de gouttelettes de graisses plus petites. L'émulsion s'oppose à la coalescence des gouttelettes de graisses et augmente la surface exposée à l'attaque de la lipase pancréatique.
- 2 La lipase hydrolyse les triglycérides en acides gras libres et monoglycérides.
- 3 Ces substances insolubles dans l'eau sont transportées dans des micelles hydrosolubles constituées de sels biliaires et d'autres constituants de la bile vers la surface luminale des cellules épithéliales de l'intestin grêle.
- 4 Quand une micelle se rapproche de la surface absorbante de l'épithélium, les monoglycérides et les acides gras diffusent passivement au travers de la bicouche lipidique de la membrane luminale des cellules.
- 5 Dans les cellules épithéliales, il y a resynthèse de triglycérides à partir des acides gras libres et des monoglycérides.



- 6 Ces triglycérides s'agrègent et sont enveloppés dans une couche de lipoprotéines formant ainsi des chylomicrons hydrosolubles qui sortent par exocytose par la membrane basolatérale des cellules.
- 7 Les chylomicrons ne peuvent pas franchir la membrane basale des capillaires sanguins et, au lieu de cela, entrent dans les capillaires lymphatiques.

● FIGURE 15-23

Digestion et absorption des lipides

## ABSORPTION DES VITAMINES

Les vitamines hydrosolubles sont essentiellement absorbées de façon passive en suivant l'eau alors que les vitamines liposolubles

sont transportées dans les micelles et suivent le même sort que les produits de digestion des lipides. Certaines vitamines sont absorbées grâce à des transporteurs si nécessaire. La vitamine B<sub>12</sub>



est unique car elle doit être combinée au facteur intrinsèque de l'estomac pour être absorbée par endocytose dépendant d'un récepteur dans l'iléon terminal.

## ABSORPTION DU FER ET DU CALCIUM

À la différence de l'absorption quasi complète et incontrôlée des autres électrolytes, le fer et le calcium de l'alimentation ne sont pas complètement absorbés car leur absorption est contrôlée en fonction des besoins de l'organisme. Normalement ils sont absorbés en quantité suffisante pour les besoins de l'homéostasie et l'excédent est éliminé dans les fèces.

## La plupart des nutriments absorbés gagnent immédiatement le foie où ils sont pris en charge

Les veinules qui quittent l'intestin grêle ainsi que celles provenant des autres parties du tube digestif confluent pour former la veine porte par laquelle le sang en provenance du tube digestif arrive au foie. Par conséquent toute substance absorbée et passée dans les capillaires sanguins du tube digestif passe nécessairement dans l'usine biochimique du foie avant d'atteindre la circulation générale. Les produits de digestion des glucides et des protéines ainsi que les électrolytes et l'eau arrivent directement au foie dans lequel beaucoup de ces substances riches en énergie potentielle participent aussitôt à des processus métaboliques. En outre, des substances délétères qui auraient été absorbées sont détoxifiées dans le foie avant de gagner la circulation générale. Après être passé dans le foie, le sang venu du tube digestif gagne la veine cave inférieure par les veines sus-hépatiques puis le cœur pour être distribué aux tissus.

Les lipides, qui ne peuvent pas entrer dans les capillaires sanguins, passent dans les vaisseaux chylifères et la circulation lymphatique en court-circuitant le système porte hépatique. Les contractions des villosités expriment périodiquement la lymphe hors des canaux chylifères. Les collecteurs lymphatiques convergent pour former le canal thoracique, le gros collecteur lymphatique qui aboutit dans un affluent de la veine cave supérieure à la base du cou. C'est en suivant ce chemin que les lipides absorbés atteignent la circulation sanguine qui les distribue à l'ensemble des organes et tissus y compris au foie. Ainsi le foie ne reçoit les lipides absorbés qu'après qu'ils aient été dilués dans la circulation générale. Peut-être s'agit-il d'un mécanisme protecteur grâce auquel le foie n'est pas submergé par plus de lipides qu'il ne peut en prendre en charge.

## L'absorption dans l'intestin grêle se règle sur les sécrétions digestives

Normalement l'intestin grêle absorbe près de 9 litres par jour d'eau contenant des substances dissoutes dont des nutriments, des vitamines et des électrolytes. Or l'alimentation humaine courante contient environ 1 250 ml de liquide et 1 250 g d'aliments solides contenant d'ailleurs environ 80 % d'eau (cf. p. 451). Les grands volumes absorbés quotidiennement sont portés dans le tableau 15-7. Environ 9 500 ml d'eau entrent chaque jour dans l'intestin grêle dont seulement 2 500 ml proviennent de l'environnement extérieur. Les 7 000 ml restants sont les sécrétions digestives et proviennent en définitive du plasma dont les cellules sécrétrices extraient les matériaux qu'elles sécrètent. Comme le volume du plasma est d'environ 2,75 litres, il est évi-

dent que l'absorption doit suivre étroitement la sécrétion pour éviter l'effondrement du volume plasmatique.

De fait environ 9 000 ml sont réabsorbés chaque jour vers le plasma soit environ 95 % des 9 500 ml d'eau entrant dans le tube digestif de sorte que guère plus de 500 ml d'eau arrivent quotidiennement dans le côlon. Les sécrétions digestives ne sont donc pas perdues par l'organisme. Une fois que leurs constituants ont rempli leur rôle, ils reviennent dans le plasma. Seule parmi les produits de sécrétion la bilirubine est un déchet qui doit être éliminé.

## La diarrhée cause la perte d'eau et d'électrolytes



La diarrhée est l'évacuation fréquente de selles liquides contenant des matières fécales. Les selles sont anormalement liquides parce que l'intestin grêle n'absorbe pas autant de liquide que normalement. L'excès de liquide non réabsorbé passe dans les fèces. La cause la plus fréquente de diarrhée est la motilité excessive de l'intestin grêle secondaire à l'irritation de sa paroi par une agression microbienne ou virale. Le transit intestinal rapide et l'atteinte des cellules épithéliales ne permettent pas l'absorption adéquate de l'eau et des substances dissoutes. Non seulement il y a perte par les selles de matériaux ingérés mais il y a aussi perte des sécrétions qui ne sont pas normalement réabsorbées. Une diarrhée importante est cause de

▲ **TABLEAU 15-7**

Volumes de liquide entrant dans l'intestin grêle et le gros intestin et absorbé par lui

Volume entrant quotidiennement dans l'intestin grêle (ml)

|         |           |                  |          |
|---------|-----------|------------------|----------|
| Sources | Ingestion | Aliments         | 1 250 g* |
|         |           | Boisson          | 1 250 ml |
|         | Sécrétion | Salive           | 1 500 ml |
|         |           | Suc gastrique    | 2 000 ml |
|         |           | Suc pancréatique | 1 500 ml |
|         |           | Bile             | 500 ml   |
|         |           | Suc intestinal   | 1 500 ml |
|         |           |                  | 9 500 ml |

Volume absorbé quotidiennement par l'intestin grêle 9 000 ml

Volume passant de l'intestin grêle dans le côlon quotidiennement 500 ml

Volume absorbé quotidiennement par le côlon 350 ml

Volume quotidien de fèces éliminées par le côlon 150 g\*

\*Un millilitre d'eau pèse 1 g. Comme les aliments et les fèces contiennent beaucoup d'eau, on peut, en première approximation, considérer que un gamme d'aliments ou de fèces correspond à un ml d'eau.



## ■ Les mouvements de masse propulsent le contenu du colon sur de grandes distances

Trois à quatre fois par jour, en général après les repas, la motilité augmente et des mouvements de masse se produisent durant lesquels de longs segments du côlon ascendant et du côlon transverse se contractent simultanément, ce qui propulse les selles sur un tiers à trois-quarts de la longueur du côlon. Ceci pousse le contenu du côlon vers la partie distale du gros intestin où il est stocké jusqu'à la défécation.

À l'arrivée d'aliments dans l'estomac, les mouvements de masse du côlon sont déclenchés par le réflexe gastro-colique dans lequel interviennent le système nerveux extrinsèque et aussi la gastrine. Chez de nombreux sujets ce réflexe existe surtout après le premier repas de la journée et entraîne le besoin de déféquer. Des réflexes contribuent donc à propulser le contenu du tube digestif à la suite des repas, faisant ainsi de la place pour l'arrivée de nouveaux aliments ; le réflexe gastro-iléal propulse vers le côlon ce qui est encore dans l'intestin grêle et le réflexe gastro-colique pousse le contenu du côlon vers le rectum déclenchant ainsi le réflexe de défécation.

## ■ Les fèces sont éliminées grâce au réflexe de défécation

La propulsion par les mouvements de masse du contenu fécal du côlon dans le rectum cause la distension de celui-ci et la stimulation des récepteurs à l'étirement de sa paroi ce qui déclenche le réflexe de défécation. Celui-ci entraîne le relâchement du sphincter interne de l'anus, qui est fait de muscle lisse, et la contraction vigoureuse du rectum et du côlon sigmoïde. Si le sphincter externe de l'anus, qui est fait de muscle strié, est lui aussi relâché, il y a défécation ; le sphincter externe étant fait de muscle strié est sous le contrôle de la volonté. La distension initiale du rectum entraîne le besoin d'aller à la selle. Si les circonstances ne se prêtent pas à la défécation, la contraction volontaire du sphincter externe s'oppose à celle-ci et l'emporte sur le réflexe de défécation. Si celle-ci n'a pas lieu, la paroi du rectum distendu se relâche progressivement et l'envie de déféquer passe jusqu'à ce qu'un nouveau mouvement de masse propulse plus de fèces dans le rectum ce qui le distend et déclenche à nouveau le réflexe de défécation. Le reste du temps les deux sphincters de l'anus sont contractés ce qui assure la continence anale.

La défécation est aidée habituellement par la contraction du diaphragme et des muscles de la paroi abdominale la glotte étant fermée. Cette manœuvre cause la forte augmentation de la pression intra-abdominale qui contribue à l'expulsion des fèces.

## ■ Le dessèchement excessif des selles est cause de constipation

L'espacement excessif des selles peut être cause de constipation. La rétention anormalement longue du contenu colique est cause d'absorption excessive d'eau, de dessèchement et de durcissement anormaux des fèces. La fréquence normale de la défécation varie entre les individus entre une fois par repas à une fois à quelques jours d'intervalle. Si la fréquence est inférieure à celle qui est normale chez un sujet donné, il y a constipation. Celle-ci peut être associée à des symptômes comme une gêne abdomi-

nale, la perte de l'appétit, des nausées parfois et un malaise général. Contrairement à une croyance répandue, ces symptômes ne sont pas dus à l'absorption de substances toxiques contenues dans les fèces ou produites par le métabolisme des bactéries du côlon. En effet, ces substances passent dans le système porte et sont éliminées par le foie avant d'atteindre la circulation générale. Ces symptômes sont plutôt liés à la distension du gros intestin car ils disparaissent rapidement dès que celle-ci est soulagée.

Les causes possibles de l'espacement anormal des défécations sont : 1) le fait de ne pas tenir compte du besoin de déféquer ; 2) la diminution de la motilité colique liée au vieillissement, à l'insuffisance de fibres dans l'alimentation ou à des facteurs psychologiques ; 3) l'obstruction du côlon par une tumeur locale ; 4) la perturbation du réflexe de défécation par suite d'une lésion des voies nerveuses correspondantes.



Il se peut que du matériel fécal se loge dans l'appendice et bloque la circulation sanguine et la sécrétion de mucus dans cet étroit cul-de-sac. Ceci cause l'inflammation de cet organe, ou **appendicite**. L'appendice enflammé est distendu, peut contenir du pus et se nécroser. En l'absence d'ablation chirurgicale l'appendice peut se rompre ce qui cause l'irruption dans la cavité abdominale de matériel infectieux.

## ■ La sécrétion du gros intestin a uniquement un rôle protecteur

Le gros intestin ne sécrète pas d'enzymes digestifs. Ceci n'est pas nécessaire puisque la digestion est achevée avant que le chyme n'arrive dans le côlon. La sécrétion du côlon est du mucus alcalin ( $\text{NaHCO}_3$ ) dont le rôle est de protéger la muqueuse colique contre les agressions chimiques et mécaniques. Le mucus est un lubrifiant facilitant le passage des fèces et le  $\text{NaHCO}_3$  neutralise des produits acides irritants provenant de fermentations bactériennes locales.

Il n'y a pas de digestion dans le gros intestin car il n'y a pas d'enzymes digestifs. Cependant les bactéries du colon digèrent un peu de cellulose qu'elles utilisent pour leur propre métabolisme.

## ■ Le côlon contient des myriades de bactéries bénéfiques

À cause de la lenteur des mouvements du côlon, les bactéries ont tout le loisir de s'y multiplier et de s'y accumuler contrairement à l'intestin grêle où la progression du contenu est trop rapide pour que des bactéries s'y développent. De plus la bouche, l'estomac et l'intestin sécrètent des produits antibactériens alors que le côlon ne le fait pas. Cependant les bactéries ne sont pas toutes détruites par le lysozyme et l'HCl. Les bactéries survivantes prospèrent dans le gros intestin. Il y a environ 10 fois plus de bactéries dans le côlon humain que de cellules dans l'organisme. Ces colonies de micro-organismes sont inoffensives et ont en réalité des effets bénéfiques. Par exemple ces bactéries 1) ont un rôle nutritionnel tel que la synthèse de vitamine K et la facilitation par l'acidification du contenu colique de l'absorption du calcium, du magnésium et du zinc ; 2) renforcent l'immunité intestinale en entrant en compétition pour des nutriments et pour l'espace avec des microbes potentiellement pathogènes (cf. p. 357) ; 3) stimulent la motilité colique et 4) contribuent à l'entretien de l'intégrité de la muqueuse colique.



effet, un rôle essentiel dans la satiété, sensation éprouvée quand le besoin d'aliments a été satisfait (p. 515).

### PEPTIDE GASTRO-INTESTINAL (GIP)

Le peptide insulinothépe dépendant du glucose ou GIP est une hormone récemment identifiée produite par le duodénum qui facilite la prise en charge par le métabolisme des nutriments une fois qu'ils ont été absorbés. Cette hormone stimule la libération d'insuline par le pancréas. Ceci est un phénomène remarquablement adapté. Dès qu'un repas a été absorbé, l'organisme doit orienter son activité métabolique vers l'utilisation et le stockage des nutriments arrivants. Cette activité métabolique est en grande partie due à l'insuline (cf. p. 563 et p. 566). Le GIP, dont la sécrétion est stimulée par la présence d'aliments dans le tube digestif, déclenche la sécrétion d'insuline en anticipation de l'absorption du repas par un phénomène de rétroaction positive. L'insuline est tout particulièrement importante pour l'utilisation et le stockage du glucose et l'on a prouvé récemment que la sécrétion de GIP est stimulée par la présence de glucose dans le duodénum.

Ce bref survol des hormones gastro-intestinales est un excellent exemple du fonctionnement remarquablement efficace de l'organisme humain.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Pour la stabilité du milieu intérieur, il faut que les matériaux utilisés par l'organisme (comme l'O<sub>2</sub> et les nutriments) ou perdus obligatoirement (comme l'eau évaporée et les électrolytes de la sueur), soient remplacés continuellement par l'apport de matériaux provenant de l'environnement extérieur. À l'exception de l'O<sub>2</sub> qui est fourni par l'appareil respiratoire, tous les matériaux de remplacement — nutriments, eau, électrolytes — nécessaires

à l'homéostasie sont fournis par le système digestif. Les aliments complexes absorbés sont scindés dans celui-ci en petites molécules absorbables. Celles-ci, à fort contenu en énergie potentielle, sont transférées dans le sang par l'épithélium de l'intestin grêle et vont finalement être apportées aux cellules pour remplacer les nutriments utilisés en permanence pour la production d'ATP, la croissance et la réparation des tissus. De même, l'eau et les électrolytes, nécessaires à l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme, sont absorbés par la muqueuse intestinale.

À la différence de la plupart des systèmes, l'activité du tube digestif n'est pas l'objet d'une régulation à visée homéostatique. Certes il y a un certain contrôle de la quantité d'eau et de nutriments absorbés, mais la quantité de matériaux ingérés et absorbés par le tube digestif n'est pas contrôlée à de rares exceptions près. Les sensations de faim et de satiété contribuent à ajuster la prise d'aliments aux besoins en énergie (Chapitre 16) et le mécanisme de la soif contribue à l'équilibre hydrique (Chapitre 14). Cependant des facteurs comportementaux l'emportent dans l'espèce humaine sur ces mécanismes régulateurs. Une fois les matériaux arrivés dans le tube digestif, il n'y a pas d'ajustement de l'absorption de nutriments, d'eau et d'électrolytes en fonction des besoins, sauf dans le cas du calcium et du fer ; il y a par contre optimisation des conditions dans lesquelles s'effectuent la digestion et l'absorption. Ce qui est ingéré est absorbé. Le fonctionnement du système digestif est influencé par de nombreux facteurs, mais non pas par l'état de nutrition ou d'hydratation de l'organisme. En fait, ces facteurs dépendent de la composition et du volume du contenu du tube digestif de sorte que la sécrétion des sucs digestifs et la motilité soient optimaux pour la digestion et l'absorption de la nourriture ingérée.

En cas d'absorption excessive de nutriments, ceux-ci sont stockés, notamment dans le tissu adipeux sous forme de lipides, de sorte que leur concentration plasmatique reste sensiblement constante. L'eau et les électrolytes ingérés en excès sont éliminés dans l'urine ce qui assure le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Introduction (pp. 465-471)

- Les quatre activités de base de l'appareil digestif sont la motilité, la sécrétion, la digestion et l'absorption.
- Les trois classes de nutriments énergétiques sont digérés en éléments simples absorbables comme suit : 1) les glucides alimentaires ingérés sous forme de polysaccharides, amidon et glycogène, sont transformés en monosaccharides absorbables, glucose surtout (cf figure 15-1) ; 2) les protéines sont digérées en acides aminés ; 3) les lipides ingérés sous forme de triglycérides sont digérés en monoglycérides et acides gras libres.
- L'appareil digestif comporte le tube digestif et les organes digestifs accessoires (glandes salivaires, pancréas exocrine et système biliaire) (cf. tableau 15-1)

- Le tube digestif est ininterrompu de la bouche à l'an us et est fait de segments spécialisés selon leur rôle au cours de la digestion
- La lumière du tube digestif communique avec l'environnement extérieur de sorte que son contenu est, de fait, en dehors de l'organisme. Ceci permet à la digestion des aliments d'avoir lieu sans digestion concomitante par l'organisme de ses propres constituants.
- La paroi du tube digestif a quatre couches sur pratiquement sa longueur ; de l'intérieur vers l'extérieur ce sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculaire externe et la séreuse (cf. figure 15-2).
- Les fonctions digestives sont sous la dépendance de mécanismes nerveux synergiques (extrinsèques et intrinsèques) et de méca-



leur rôle dans la digestion et l'absorption des lipides, sont réabsorbés et reviennent par la veine porte au foie où ils sont à nouveau sécrétés dans la bile dont ils stimulent fortement la sécrétion (cf. figures 15-13 et 15-15).

- La bile contient également la bilirubine, un produit de dégradation de l'hémoglobine, qui est le principal déchet éliminé dans les fèces.

### **Intestin grêle (pp. 493-502)**

L'intestin grêle est le principal siège de la digestion et de l'absorption.

- **Motilité.** La principale activité motrice de l'intestin grêle pendant un repas est la segmentation qui mélange efficacement les aliments aux sucs pancréatique et intestinal et à la bile, ce qui favorise l'action des enzymes digestifs et le contact entre les produits de la digestion et la surface absorbante de la muqueuse (cf. figure 15-18). Entre les repas, les complexes moteurs migrants parcourent l'intestin grêle et en chassent vers le côlon les résidus qu'il contient.
- **Digestion.** Les enzymes pancréatiques poursuivent la digestion des glucides et des protéines dans la lumière de l'intestin grêle. Les enzymes digestifs de l'intestin grêle sont situés dans la bordure en brosse des cellules épithéliales où ils achèvent la digestion des glucides et des protéines. La digestion des lipides par la lipase pancréatique a lieu totalement dans la lumière de l'intestin (cf. tableau 15-6, p. 496).
- **Absorption.** La muqueuse de l'intestin grêle est remarquablement adaptée à la digestion et à l'absorption. Elle forme des replis hérissés de villosités tapissées par les cellules épithéliales qui sont porteuses d'une multitude de microvillosités filiformes. Dans l'ensemble ceci accroît énormément la surface disponible pour l'hébergement des enzymes digestifs de la membrane et pour l'absorption active ou passive (cf. figures 15-20 à 15-22). La muqueuse est renouvelée tous les trois jours de sorte que l'épithélium est constamment en bon état malgré les conditions défavorables auxquelles il est exposé.
- L'absorption consommatrice d'énergie de  $\text{Na}^+$  fournit la force motrice grâce à laquelle l'eau, le glucose et les acides aminés sont absorbés. Tous passent finalement dans le sang.

- Comme les produits de la digestion des lipides sont insolubles dans l'eau, ils doivent subir une séquence de modifications qui leur permet d'être absorbés passivement et de passer finalement dans la lymphe (cf. figure 15-23).
- L'intestin grêle absorbe pratiquement tout ce qui a été digéré : aliments, sécrétions digestives et cellules épithéliales desquamées. Il passe seulement dans le gros intestin une petite quantité de liquide et les résidus indigestibles des aliments (cf. tableau 15-7).

### **Gros intestin (pp. 502-504) (cf. tableau 15-24)**

- Le côlon sert surtout à concentrer les résidus non digérés de l'alimentation (fibres, cellulose non digestible des tissus végétaux) et la bilirubine et à les stocker jusqu'à leur élimination dans les fèces.
- **Motilité.** Les contractions haustrales brassent lentement le contenu du côlon ce qui favorise l'absorption additionnelle d'eau et d'électrolytes. Les mouvements de masse ont lieu plusieurs fois par jour, en général après les repas, et propulsent le contenu sur de longues distances. L'arrivée des fèces dans le rectum déclenche le réflexe de défécation auquel peut s'opposer la contraction volontaire du sphincter strié externe de l'anus.
- **Sécrétion.** Le mucus alcalin sécrété par le colon a surtout un rôle protecteur.
- **Digestion et absorption.** Il n'y a ni sécrétion d'enzymes digestifs, ni absorption de nutriments dans le côlon, digestion et absorption étant terminés dans l'intestin grêle.

### **Survol des hormones gastro-intestinales (pp. 504-505)**

- Les trois principales hormones gastro-intestinales sont la gastrine sécrétée par la muqueuse gastrique, la sécrétine et la cholécystokinine sécrétées par la muqueuse duodénale.
- La gastrine est sécrétée surtout en réponse à la présence dans l'estomac de protéines et favorise leur digestion ainsi que la progression du contenu du tube digestif.
- La sécrétine est sécrétée surtout en réponse à la présence d'acide dans le duodénum et a pour effet de le neutraliser.
- La cholécystokinine est sécrétée surtout en réponse à la présence de lipides dans le duodénum et a pour effet d'optimiser les conditions de la digestion des lipides et d'autres nutriments.

## **EXERCICES DE RÉVISION**

### **Questions courtes (réponses p. A-45)**

1. Vrai ou faux. La quantité de nutriments absorbée par le tube digestif dépend des besoins de l'organisme.
2. Vrai ou faux. L'estomac est relâché pendant le vomissement.
3. Vrai ou faux. L'acide ne peut pas normalement entrer dans les cellules de l'épithélium de l'estomac ou passer entre elles ce qui permet à l'estomac de le contenir sans être lésé par lui.
4. Vrai ou faux. Les protéines des sécrétions digestives et des cellules desquamées de l'épithélium de l'intestin grêle sont éliminées dans les fèces et perdues par l'organisme.
5. Vrai ou faux. Les nutriments qui n'ont pas été absorbés par l'intestin grêle le sont par le gros intestin.
6. Vrai ou faux. Le pancréas endocrine sécrète la sécrétine et la cholécystokinine.

7. Une fois les aliments fragmentés et mélangés aux sécrétions gastriques le liquide épais résultant est appelé \_\_\_\_\_.
8. Les deux substances absorbées grâce à des systèmes de transport spécialisés localisés seulement dans l'iléon terminal sont \_\_\_\_\_ et \_\_\_\_\_.
9. Le(s) plus puissant(s) cholérétique(s) est (sont) le(s) \_\_\_\_\_.
10. Laquelle des fonctions suivantes n'est pas le fait de la salive :
  - a. début de la digestion des glucides
  - b. facilitation de l'absorption du glucose par la muqueuse buccale
  - c. facilitation de la parole
  - d. activité antibactérienne
  - e. rôle important dans l'hygiène buccale



---

## APPLICATION CLINIQUE

---

### (Explication p. A-45)

Monsieur X... souffre d'une douleur vive dans le quadrant supérieur et droit de l'abdomen après un repas riche en graisses (lipides). Il a

aussi remarqué que ses selles sont décolorées, grisâtres au lieu d'être marron. Quelle est la cause la plus probable de cette situation ? Expliquer la raison de survenue de chacun des symptômes.



## Participants importants à l'équilibre énergétique et à la régulation de la température



Les systèmes et appareils de l'organisme sont responsables de l'homéostasie

### Homéostasie

Les nutriments source d'énergie pour les cellules et la température du milieu intérieur (température centrale) sont soumis à une régulation homéostatique. L'hypothalamus intervient pour contrôler la prise d'aliments dont l'importance est primordiale pour l'équilibre énergétique. Il est aussi important pour la régulation de la température. Il asservit la perte de chaleur par la peau à la chaleur produite, dans l'organisme, notamment par les muscles squelettiques, en ajustant le débit cutané et la production de sueur.

L'homéostasie est essentielle à la survie des cellules

### Cellules

Les cellules ont besoin d'énergie pour leur propre survie et pour remplir leurs fonctions spécialisées en vue de l'homéostasie. Toute l'énergie utilisée par les cellules provient, en définitive, de l'apport d'aliments. La température du corps doit être à peu près constante afin de prévenir des dérèglements indésirables de la vitesse des réactions chimiques intracellulaires ainsi que la détérioration des protéines cellulaires par la chaleur.

Les tissus sont constitués de cellules

L'apport d'aliments est essentiel à la fourniture aux cellules de l'énergie nécessaire à leur survie. La valeur énergétique (calorique) de la nourriture ingérée doit être en moyenne égale aux besoins totaux en énergie de l'organisme pour que le poids de celui-ci ne varie pas. L'équilibre énergétique et, par conséquent, le poids du corps sont maintenus grâce au contrôle de la prise d'aliments.

La consommation d'énergie dans l'organisme produit de la chaleur qui est importante pour la **régulation de la température (thermorégulation)**. En général, l'environnement est plus froid que le corps de sorte que les humains

doivent produire de la chaleur en permanence pour maintenir leur température corporelle. Ils disposent aussi de mécanismes de perte de chaleur pour les cas où l'organisme gagne trop de chaleur du fait de l'activité des muscles squelettiques ou de l'exposition à un environnement chaud. La température centrale doit être réglée car la vitesse des réactions chimiques dépend de la température et une température excessive endommage les protéines cellulaires. L'hypothalamus est le centre primordial d'intégration pour l'équilibre énergétique et la thermorégulation.



# Équilibre énergétique et régulation de la température

## APERÇU DU CHAPITRE

### ÉQUILIBRE ÉNERGÉTIQUE

- Apports et dépenses d'énergie
- Activité métabolique
- Bilan énergétique équilibré, positif et négatif
- Maintien du bilan énergétique et contrôle de la prise d'aliments

### RÉGULATION DE LA TEMPÉRATURE

- Température du corps
- Origine du gain et de la perte de chaleur
- Mécanismes physiques des échanges thermiques
- Le thermostat hypothalamique
- Contrôle de la production de chaleur ; frisson
- Contrôle de la perte de chaleur ; vasomotricité de la circulation cutanée
- Réponses intégrées au froid et au chaud
- Fièvre

## ÉQUILIBRE ÉNERGÉTIQUE

Chacune des cellules de l'organisme a besoin d'énergie pour accomplir les fonctions nécessaires à sa propre survie (par exemple les transports actifs et la réparation cellulaire) et pour jouer son rôle dans l'homéostasie (par exemple les sécrétions et l'activité des cellules contractiles). La totalité de l'énergie consommée provient en fin de compte des aliments ingérés.

### ■ La plupart de l'énergie fournie par les aliments est finalement convertie en chaleur dans l'organisme

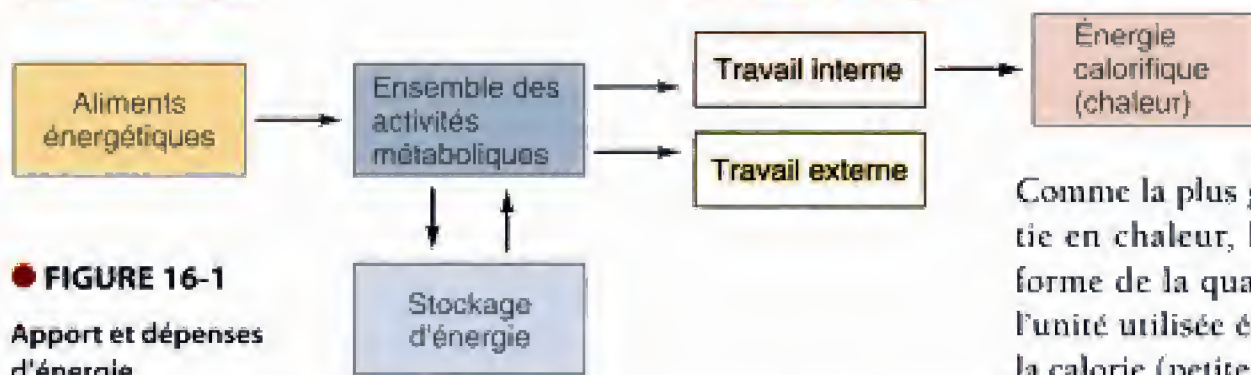
Selon la première loi de la thermodynamique, l'énergie ne peut être ni créée ni détruite. Par conséquent, on peut utiliser pour l'énergie le même type de bilan des entrées et des sorties que pour les constituants chimiques de l'organisme comme l'eau et le sel (cf. p. 443).

## ENTRÉES ET SORTIES D'ÉNERGIE

L'énergie potentielle des aliments est l'*entrée d'énergie* dans l'organisme. L'énergie provenant du métabolisme des nutriments ingérés est libérée quand les liaisons chimiques entre les atomes dans les molécules sont clivées dans l'organisme. Les cellules emmagasinent une partie de cette énergie dans les liaisons phosphate à fort contenu en énergie de l'ATP (cf. p. 27). L'énergie obtenue grâce aux transformations biochimiques des nutriments ingérés est utilisée aussitôt pour l'exécution de travail mécanique ou biologique ou stockée dans l'organisme en vue de son utilisation ultérieure durant les périodes où il n'y a ni digestion ni absorption d'aliment.

Il y a deux catégories de *dépense d'énergie* (● figure 16-1) : le travail externe et le travail interne. Le **travail externe** est celui effectué par les muscles squelettiques pour déplacer des objets ou l'organisme dans son environnement. Le **travail interne** correspond à toutes les dépenses d'énergie qui ne sont pas liées au travail mécanique effectué par l'organisme sur l'environnement. Le travail interne regroupe différentes activités qui nécessitent de l'énergie : 1) l'activité des muscles squelettiques indépendante de la production de travail comme le maintien de la posture et le frisson et 2) de multiples activités biologiques comme le travail de pompage du sang, le transport actif de substances à





● FIGURE 16-1

Apport et dépenses d'énergie

travers les membranes, les réactions de synthèse nécessaires à l'entretien, à la réparation, à la croissance et au remplacement des cellules. C'est, en quelque sorte le « coût du métabolisme vital ».

### CONVERSION DE L'ÉNERGIE DES ALIMENTS EN CHALEUR

L'énergie des molécules de nutriments n'est pas totalement utilisée pour produire du travail biologique ou mécanique. L'énergie ne peut pas être créée ou détruite mais il en existe plusieurs formes convertibles entre elles. La part de l'énergie des nutriments qui n'est pas consommée pour la production de travail est convertie en **énergie thermique** ou **chaleur**. Au cours des réactions métaboliques environ 50 % de l'énergie des molécules des nutriments est transférée à l'ATP et les 50 % restants sont convertis en chaleur. Durant l'utilisation de l'ATP par les cellules environ 25 % de l'énergie potentielle des nutriments est encore transformée en chaleur. L'organisme n'est pas une machine thermique et ne peut pas convertir la chaleur en travail ; par conséquent 25 % seulement de l'énergie potentielle des aliments ingérés servent à la production de travail externe ou interne alors que 75 % sont dissipés sous forme de chaleur au cours du transfert d'énergie des nutriments à l'ATP et de celui-ci à la machinerie cellulaire.

En outre, une grande partie de l'énergie utilisée par l'organisme finit sous forme de chaleur. Par exemple, l'énergie utilisée par le cœur pour le pompage du sang est convertie en chaleur par les frottements au cours de l'écoulement du sang dans les vaisseaux. L'énergie utilisée pour la synthèse des protéines de structure des cellules finit également sous forme de chaleur quand celles-ci sont dégradées à l'occasion de leur renouvellement. Même au cours de l'exécution de travail externe, les muscles squelettiques ne convertissent pas en travail plus de 25 % de l'énergie qu'ils consomment, les 75 % restants étant convertis en chaleur. Au total, toute l'énergie libérée à partir des aliments ingérés et qui n'est pas utilisée directement pour déplacer des objets extérieurs, pour être stockée dans les lipides du tissu adipeux et le glycogène du muscle et du foie, ou emmagasinée au cours de la croissance dans des protéines et autres matériaux constitutifs, est en fin de compte convertie en chaleur. Celle-ci n'est pas totalement gaspillée car la plupart sert au maintien de la température de l'organisme.

### ■ L'intensité du métabolisme reflète la consommation d'énergie

La consommation d'énergie correspondant à l'exécution du travail interne et externe reflète l'intensité du métabolisme. Celle-ci est égale à la consommation d'énergie par unité de temps :

$$\text{Intensité du métabolisme} = \frac{\text{Dépense d'énergie}}{\text{Temps écoulé}}$$

Comme la plus grande partie de l'énergie est finalement convertie en chaleur, le métabolisme a été longtemps exprimé sous forme de la quantité de chaleur produite par unité de temps, l'unité utilisée étant la kilocalorie par heure (l'unité de base est la calorie (petite calorie) qui est la quantité de chaleur nécessaire pour augmenter de 1 °C la température de 1 g d'eau ; cette unité étant beaucoup trop petite on utilise en physiologie humaine la kilocalorie (grande calorie ou Calorie) égale à 1 000 calories). Ces unités de chaleur ont été longtemps utilisées pour quantifier l'énergie potentielle des nutriments. À titre d'exemple, l'oxydation complète d'1 g de glucose fournit 4 kilocalories que l'oxydation ait lieu en dehors ou à l'intérieur de l'organisme. (La calorie a été abandonnée et remplacée par le Joule dans le système international d'unités. 1 calorie = 4,18 Joules et 1 kilocalorie = 4 185 Joules. De même la kilocalorie par heure, mode d'expression démodé du débit d'énergie est remplacée dans le système international d'unités par le Watt égal au Joule par seconde de sorte que 1 kilocalorie/heure = 0,86 Watt. Il est souhaitable que le lecteur retienne ces facteurs de conversion pour transformer en unités cohérentes les valeurs exprimées en kilocalories et kilocalories par heure tout au long de ce chapitre, NdT).

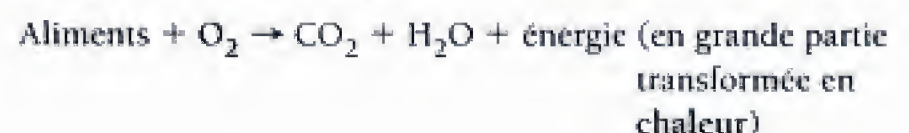
### CONDITIONS DE MESURE DU MÉTABOLISME DE BASE

L'intensité du métabolisme et par conséquent la quantité de chaleur produite par unité de temps dépendent d'une variété de facteurs tels que l'exercice physique, l'apport d'aliments, le frisson et l'anxiété. Les plus fortes augmentations du métabolisme sont le fait de l'exercice physique. L'augmentation même faible du tonus musculaire augmente de façon notable le métabolisme et la consommation d'énergie ainsi que la production de chaleur augmentent progressivement avec l'activité physique (▲ tableau 14-1). Il faut donc rapporter toute valeur du métabolisme aux conditions dans lesquelles il a été mesuré. Le **métabolisme de base** est l'activité métabolique mesurée au repos, à jeun depuis douze heures et au calme. Ceci correspond à l'activité métabolique minimale nécessaire à l'entretien des fonctions vitales, c'est-à-dire à la consommation minimale d'énergie correspondant au travail interne.

### MÉTHODES DE MESURE DU MÉTABOLISME DE BASE



Le métabolisme de base peut être mesuré directement ou indirectement. La méthode de mesure directe est la **calorimétrie directe** qui est une technique très lourde. Le sujet est placé dans une enceinte dont les parois sont parcourues par de l'eau. La différence entre la température de l'eau à l'entrée et à la sortie des parois de l'enceinte correspond à la quantité de chaleur produite par le sujet et transférée à l'eau. Il s'agit d'une méthode certes directe mais coûteuse et encombrante ; d'où le développement de la **calorimétrie indirecte**. La grandeur mesurée est la quantité d'oxygène consommé par le sujet par unité de temps, ce qui est relativement simple à mesurer. Si l'on se rappelle la relation :





repas, augmente durant celui-ci et signale la satiété. Il agit par l'intermédiaire de l'inhibition des neurones à NPY et de l'activation des neurones à mélanocortines anorexigènes. En s'opposant à l'appétit le PYY<sub>3-36</sub> signale probablement la fin du repas.

Il y a d'autres facteurs qui renseignent l'organisme sur le rapport faim-satiété.

### IMPORTANCE DE L'UTILISATION DU GLUCOSE ET DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

La satiété est signalée lors de l'augmentation de l'utilisation du glucose comme cela se produit au cours d'un repas quand il y a beaucoup de glucose disponible en raison de son absorption. À l'inverse, entre les repas une fois l'absorption terminée, quand il n'entre plus de glucose d'origine alimentaire dans la circulation, la réduction du glucose disponible pour les cellules serait à l'origine de la sensation de faim. L'utilisation du glucose est proba-

blement plus importante pour déterminer le moment des repas que pour le contrôle à long terme du poids corporel.

Par un mécanisme associé, l'augmentation de la concentration d'insuline dans le sang serait cause de satiété. L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas sous l'effet de l'augmentation de la concentration de glucose et d'autres nutriments consécutive à un repas. Elle stimule l'entrée, l'utilisation et le stockage du glucose et d'autres nutriments dans les cellules. L'augmentation de sa concentration, qui accompagne la disponibilité de nutriments et stimule l'utilisation du glucose, est donc un candidat plausible comme facteur de satiété.

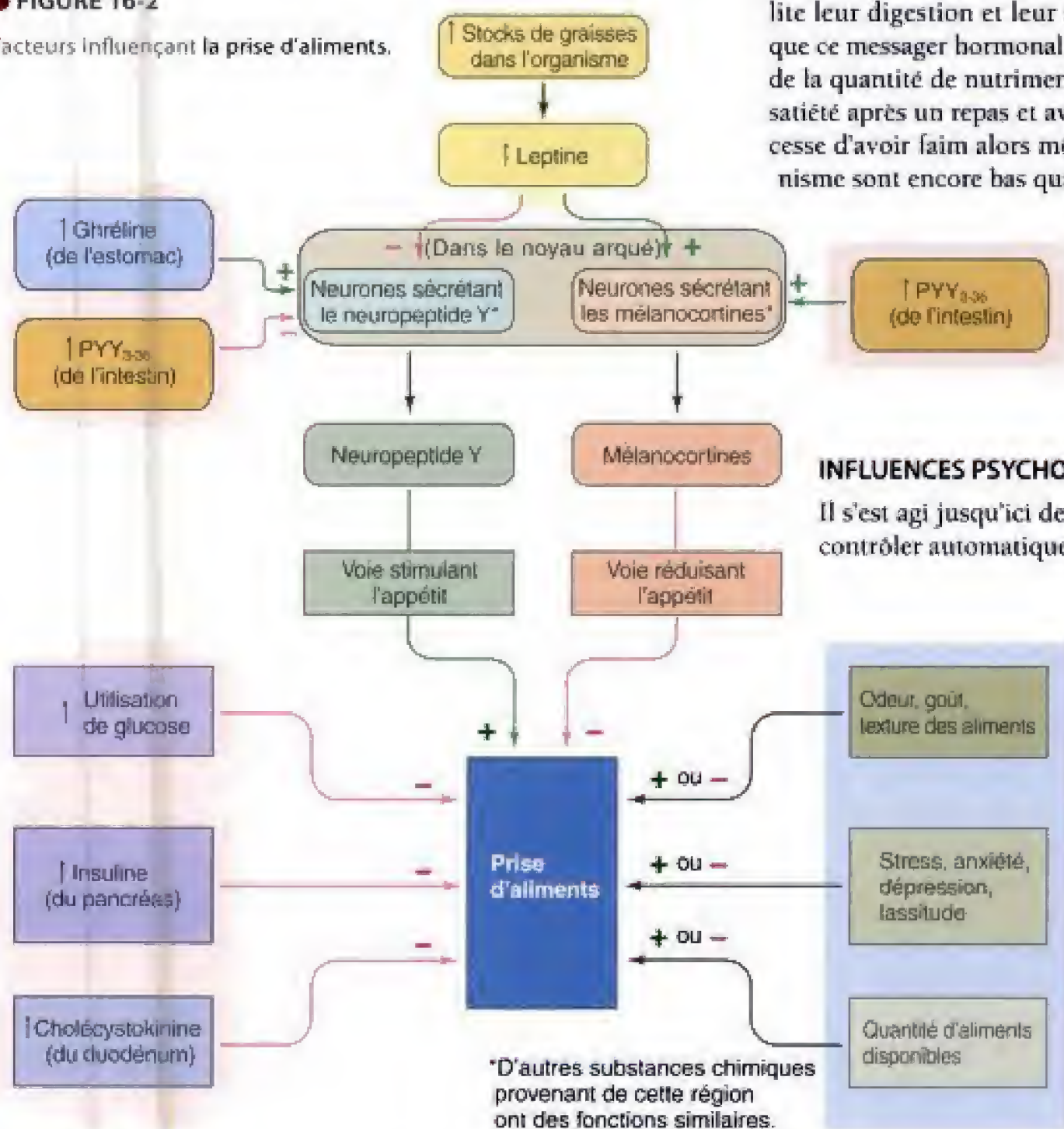
Mais l'on ne sait pas par quels mécanismes l'augmentation de l'utilisation du glucose et de l'insuline signale la satiété.

### QUANTITÉ DE CHOLÉCYSTOKININE SÉCRÉTÉE

La cholécystokinine, (CCK) qui est l'une des hormones sécrétées par les cellules endocrines de la muqueuse duodénale au cours de la digestion des repas, est un facteur de satiété important pour déterminer l'importance de ceux-ci. La CCK est sécrétée en réponse à la présence de nutriments dans le duodénum et facilite leur digestion et leur absorption (cf. p. 504). Il est logique que ce messenger hormonal, dont le débit de sécrétion est fonction de la quantité de nutriments ingérés, contribue à la sensation de satiété après un repas et avant qu'il ait été digéré et absorbé. L'on cesse d'avoir faim alors même que les stocks d'énergie de l'organisme sont encore bas quand les aliments qui vont les refluor sont encore dans le tube digestif. Ceci rendrait compte du fait que l'on cesse de manger avant que les aliments ingérés aient été digérés et absorbés et soient utilisables pour satisfaire le besoin d'énergie de l'organisme.

● FIGURE 16-2

Facteurs influençant la prise d'aliments.



Signaux de satiété importants pour le contrôle à court terme et l'horaire des repas.

Signaux en rapport avec le tissu adipeux importants pour l'ajustement à long terme de la prise d'aliments et des dépenses d'énergie dont dépend le contrôle de poids.

Facteurs psychosociaux et environnementaux influençant la prise d'aliments.



même que dans le cas de la boisson, les habitudes alimentaires sont aussi modelées par des facteurs psychologiques et sociaux. On ne mange pas seulement quand on a faim et l'on ne cesse pas de manger seulement quand on a le sentiment d'être « plein ». Dans de nombreuses situations, l'on mange par habitude (celle de faire trois repas par jour que l'on ait faim ou non) ou par entraînement social (manger est un élément de la convivialité dans les loisirs comme dans les repas d'affaires). Même le leit-motiv familial bien connu « finis de manger ce qu'il y a dans ton assiette » peut avoir une influence sur la quantité ingérée.

De plus, le plaisir provoqué par des aliments goûteux stimule l'appétit et incite à en absorber plus qu'il n'est nécessaire. Ceci a été démontré par des expériences au cours desquelles on fournit à des rats un choix d'aliments agréables au goût. Ils mangent 70 à 80 % plus que normalement et deviennent obèses. Quand on leur fournit à nouveau l'alimentation monotone mais équilibrée habituelle, ils guérissent de leur obésité et leur consommation d'aliments redevient contrôlée par des besoins physiologiques plutôt que par le plaisir hédonistique.

Les situations stressantes, l'anxiété, l'ennui modifient aussi les habitudes alimentaires indépendamment des besoins en énergie chez des animaux et aussi chez les humains. On mange souvent pour satisfaire un besoin psychologique plutôt que parce que l'on a faim. De plus des facteurs de l'environnement tels que la quantité d'aliments disponible peuvent avoir un rôle déterminant dans la prise d'aliments.

Tout essai d'explication globale du contrôle de la prise d'aliments doit prendre en compte ces comportements volontaires qui peuvent renforcer les signaux internes ou s'opposer à eux.

## ■ L'obésité se produit quand l'apport d'énergie est supérieur à sa consommation



L'obésité est l'excès de lipides dans les stocks du tissu adipeux ; la limite arbitraire de l'obésité est un poids dépassant de 20 % le poids considéré comme normal. Une estimation raisonnable du poids normal est donnée par la relation suivante :

[Poids (kg) = 100 – (Taille (cm) – 150/2) chez la femme

Poids (kg) = 100 – Taille (cm) – 150/4) chez l'homme (NdT)]

Dans le monde occidental l'excès pondéral et l'obésité sont de plus en plus fréquents et sont devenus un problème majeur de santé publique. L'obésité est la conséquence d'un apport d'énergie supérieur aux besoins pendant un temps prolongé, l'énergie excédentaire étant stockée sous la forme de triglycérides dans le tissu adipeux. Les causes de l'obésité sont multiples et pour beaucoup mal connues. Certains facteurs qui pourraient jouer un rôle sont décrits ci-dessous.

- **Anomalies de la voie de la leptine.** Quelques cas d'obésité ont été rattachés à la résistance à la leptine. Certains chercheurs pensent que le niveau de consigne du centre hypothalamique dont dépend l'équilibre énergétique est réglé trop haut chez les obèses. Ceci pourrait être dû à la défectuosité des récepteurs spécifiques de la leptine dans le noyau arqué qui ne répondraient pas de façon appropriée à la leptine circulante malgré sa forte concentration chez les obèses. Le signal de la leptine ne serait pas détecté comme signal de satiété en dessous de ce niveau de consigne. Ceci expliquerait pourquoi le poids des sujets obèses est réglé plus haut que normalement.

- **Manque d'exercice.** De nombreuses études ont montré que les personnes trop grosses ne mangent pas plus que des sujets

minces. Une explication possible serait que les sujets obèses ne font pas assez d'exercice. Une très faible activité physique n'est pas habituellement accompagnée par une moindre prise d'aliments. La technologie moderne est pour une bonne part responsable de l'épidémie d'obésité dans les pays riches. Nos ancêtres avaient à faire des efforts physiques importants pour gagner leur vie. Nous avons remplacé le travail manuel par des machines et nous restons assis durant de longues heures devant nos ordinateurs sans avoir pour autant modifié suffisamment nos habitudes alimentaires. Il nous faut faire des efforts de volonté pour avoir une activité physique.

- **Le fait de ne pas tenir en place.** La thermogénèse indépendante de l'activité physique pourrait expliquer des différences du stockage selon les sujets. Ceux qui ne tiennent pas en place, ceux qui tapotent des pieds ou ont ce genre d'activité répétitive à longueur de journée dépensent pas mal d'énergie sans s'en rendre compte.

- **Différences dans l'extraction de l'énergie des aliments.** Une autre raison des différences considérables de poids entre les sujets minces et obèses malgré un apport d'énergie comparable pourrait tenir à la capacité différente d'exploitation de l'énergie potentielle des aliments. Les résultats de certaines études font penser que les sujets minces convertissent plus d'énergie des aliments en chaleur et moins pour l'utilisation immédiate et pour le stockage que ne font les obèses.

- **Hérédité.** Des différences dans la régulation du métabolisme énergétique, qu'il s'agisse du contrôle de la prise d'aliments ou de la dépense d'énergie, relèvent de facteurs génétique mal connus. (Les cas d'obésité causés par la mutation d'un seul gène, par exemple celui codant le récepteur de la leptine, se comptent sur les doigts de la main ; la plupart des obésités sont des affections dites multifactorielles dues à l'intrication de facteurs environnementaux et de combinaisons particulières de plusieurs gènes, NdT.)

- **Nombre excessif d'adipocytes par suite de suralimentation.** Un des problèmes du traitement de l'obésité est que les adipocytes une fois qu'ils se sont constitués ne disparaissent pas avec le régime et la perte de poids. Même si le régime aboutit à la réduction de celui-ci, les adipocytes sont toujours présents et prêts à se remplir à nouveau de lipides. Le rebond du poids après la cure d'amaigrissement est pour cette raison difficile à éviter et décourageant. (La multiplication des adipocytes à partir de pré-adipocytes, qui est favorisée par la suralimentation et freinée par l'exercice physique, n'est pas inéluctable. Elle a lieu à trois moments de l'existence : les trois derniers mois de la grossesse en cas de suralimentation maternelle, la première année de la vie et la pré-adolescence, NdT.)

- **Certaines maladies endocrines comme l'hypothyroïdie** (cf. p. 551). L'hypothyroïdie est caractérisée par le manque d'hormone thyroïde, l'hormone qui stimule le métabolisme de base de sorte que le sujet au repos consomme plus d'énergie.

- **Disponibilité facile d'aliments bon marché très énergétiques et de saveur plaisante**

- **Troubles émotionnels** tels que la suralimentation remplace d'autres expériences gratifiantes.

- **Lien possible avec un virus.** Une hypothèse intrigante propose l'existence d'un lien entre un virus du rhume banal et l'obésité.

Malgré cette longue liste, nos connaissances sur les causes et le contrôle de l'obésité sont limitées comme le prouve le nombre toujours croissant de personnes qui s'efforcent de stabiliser leur poids à un niveau souhaitable. Ceci n'a pas seulement un intérêt esthétique. L'obésité, surtout de type androïde, est un facteur de



La composition de l'organisme est estimée par le pourcentage respectif de tissu adipeux et de tissus maigres. L'évaluation de la composition de l'organisme est un élément d'appréciation de l'état de santé d'un sujet.

Les tables de poids en fonction de la taille, de l'âge et du sexe, telles que celles utilisées par les compagnies d'assurance et l'IMC, peuvent être trompeuses. Beaucoup d'athlètes souffriraient selon ces tables d'un excès de poids. Par exemple un joueur de rugby mesurant 1,95 m et pesant 125 kg a seulement 12 % de graisse corporelle ; son excès de poids est dû à du muscle et non pas à du tissu adipeux. Un sujet sédentaire, par contre, peut être normal selon ces tables mais avoir 30 % de graisse corporelle et devrait acquérir du muscle et perdre de la graisse sans guère changer de poids. Idéalement, le pourcentage de graisse corporelle est au plus de 15 % chez l'homme et 20 % chez la femme.

La façon la plus précise d'évaluer la composition du corps est la pesée en immersion. Cette méthode est fondée sur le fait que les tissus maigres sont plus denses que l'eau et le tissu adipeux moins dense qu'elle (un morceau de viande maigre coule et un morceau de gras flotte sur l'eau). La façon de faire la mesure est d'immerger le sujet assis sur un siège relié à une balance après qu'il ait chassé l'air de ses poumons. La densité du corps est calculée à partir de formules qui tiennent compte de la densité de l'eau, de la différence du poids du sujet à l'air et immergé et du volume d'air résiduel dans les poumons. Du fait de la densité différente des tissus maigres et gras, la densité des sujets qui ont beaucoup de tissu adipeux est plus faible que celles de sujets maigres ; ils

présentent relativement moins dans l'eau que dans l'air par comparaison avec les sujets plus maigres. À partir de la densité obtenue, on peut calculer le pourcentage de graisses de l'organisme en utilisant l'équation de régression qui unit ces deux grandeurs.

Une autre façon d'estimer la composition de l'organisme est la mesure de l'épaisseur du pli cutané. En effet environ 50 % des graisses de l'organisme sont situées juste sous la peau de sorte que l'on peut estimer la quantité totale de graisse à partir de l'épaisseur du pli cutané mesurée à plusieurs endroits. L'épaisseur du pli cutané est mesurée avec une jauge calibrée à des endroits précis. Des formules tenant compte de l'âge et du sexe donnent le pourcentage de graisses à partir de l'épaisseur du pli cutané mesurée. Cette méthode est critiquée car la précision de la mesure dépend beaucoup de celui qui la fait.

Il y a plusieurs façons d'être trop gros, et l'une d'entre elles fait courir plus de risques que les autres. Les obésités sont souvent classées en androïdes et gynoïdes selon que la répartition du tissu adipeux est, respectivement, de type masculin et féminin en fonction du rapport de la circonférence de la taille à celle des hanches. Dans l'obésité androïde la graisse est surtout au niveau de l'abdomen alors qu'elle est surtout au niveau des hanches et des cuisses dans l'obésité gynoïde. Les deux types d'obésité existent dans les deux sexes.

L'obésité androïde est souvent associée à différentes anomalies, alors que l'obésité gynoïde ne l'est pas : diabète sucré de type II résistant à l'insuline et débutant à l'âge adulte, concentration forte de lipides plasmatiques, hypertension artérielle, maladie

vasculaire coronaire et accidents vasculaires cérébraux. Étant donné les risques associés à l'obésité androïde, la réduction de la masse grasse est importante chez les sujets qui en sont atteints.

Les travaux portant sur les programmes de réduction du poids ont appris qu'il est très difficile de perdre du poids et que la perte de poids, quand elle a lieu, se fait à partir des zones de stockage excessif. La détermination de la composition de l'organisme peut aider à prescrire et surveiller un programme d'exercice. En général, l'exercice fait baisser progressivement le pourcentage de graisse et augmenter celui des tissus maigres du fait de l'augmentation de la masse musculaire.

Comme les régimes hypocaloriques sont souvent difficiles à suivre, l'alternative à la réduction de l'apport calorique alimentaire est l'augmentation de la dépense d'énergie par l'exercice physique. De plus, les programmes d'exercice aérobique contribuent à réduire les risques associés à l'obésité androïde. (Toutefois, il faut de la prudence avant de les mettre en œuvre chez de tels sujets souvent sédentaires de longue date, NdT).

Un moyen grossier d'apprécier la composition du corps est de calculer l'indice de masse corporelle avec la formule ci-dessous :

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{Taille (cm)}^2}$$

Un IMC inférieur à 25 est considéré comme normal ; un IMC supérieur à 30 est considéré comme une obésité et comme un facteur de risque de diverses affections et de mort prématurée.

risque de nombreuses affections et est responsable de morts prématurées. (Pour apprendre la différence entre l'obésité androïde et l'obésité gynoïde, consulter l'encadré **En plus de l'essentiel**).

### ■ Les sujets souffrant d'anorexie nerveuse ont une peur pathologique de prendre du poids



L'inverse de l'obésité est la dénutrition. Les causes évidentes d'apport alimentaire insuffisant pour couvrir les besoins en énergie sont le manque d'aliments, les troubles de la déglutition ou de la digestion et la perte d'appétit. Des maladies comme les cancers étendus ou la tuberculose, sont couramment associés à la perte de l'appétit et à l'amaigrissement progressif. Une protéine récemment identifiée produite par des cellules immunologiques, la cachectine (secondairement identifiée au facteur alpha de nécrose tumorale, TnF

$\alpha$ , NdT) contribue à l'amaigrissement jusqu'à la cachexie des maladies débilitantes.

Une autre affection mal comprise est l'anorexie nerveuse. Il s'agit le plus souvent d'adolescentes ou de jeunes femmes qui ont une peur morbide de grossir. Elles mangent très peu et perdent énormément de poids ce qui peut aller jusqu'à la cachexie mortelle. Paradoxalement, ces malades restent longtemps très actives et refusent de reconnaître que leur situation est anormale. Il y a souvent des troubles associés notamment de multiples déficits hormonaux, la disparition des règles et l'hypothermie. Les causes de l'anorexie nerveuse sont mal connues mais la plupart des spécialistes pensent que le problème sous-jacent est psychologique. Certains chercheurs pensent qu'il y aurait addiction aux opiacés endogènes qui sont des substances ayant les effets de la morphine produites dans l'organisme (cf. p. 150) et dont la sécrétion augmenterait au cours du jeûne prolongé.



## ■ Les échanges de chaleur entre l'organisme et l'environnement se font par radiation, conduction, convection et évaporation

Tous les échanges de chaleur entre l'organisme et le milieu extérieur se font entre la surface du corps et l'environnement. Les lois physiques régissant ces échanges de chaleur sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux objets inanimés. On peut considérer la température d'un objet comme la mesure de la concentration de chaleur qu'il contient. La chaleur suit toujours son gradient de concentration qui est le **gradient thermique** (du grec *thermos*, chaud), c'est-à-dire qu'elle va toujours d'une zone chaude vers une zone plus froide en suivant le gradient thermique correspondant.

Les modes de transfert de chaleur utilisés par l'organisme sont au nombre de quatre : *radiation*, *conduction*, *convection* et *évaporation*.

### RADIATION

La **radiation** est l'émission de chaleur à la surface d'un corps chaud sous la forme d'ondes électromagnétiques ou ondes ther-

miques qui se déplacent dans l'espace (● figure 16-4 (1)). Quand l'énergie thermique radiante atteint un objet et est absorbée, elle est convertie en chaleur dans l'objet. Le corps humain émet (perte de chaleur) et absorbe (gain de chaleur) de l'énergie radiante perdant ou gagnant de la chaleur selon la différence de température entre la surface de la peau et les objets qui l'entourent. Le transfert de chaleur par radiation a toujours lieu d'un objet chaud à un objet plus froid. L'organisme gagne donc de la chaleur par radiation à partir d'objets plus chauds que la peau, soleil, radiateur, feu de bois par exemple. À l'inverse, il perd de la chaleur par radiation vers des objets plus froids que la peau comme des cloisons, du mobilier et des arbres. En moyenne la perte de chaleur par radiation est près de la moitié des pertes de chaleur totales de l'organisme.

### CONDUCTION

La **conduction** est le transfert de chaleur par contact direct entre des objets dont la température est différente. La chaleur va de l'objet chaud vers le plus froid (● figure 16-4 (2)). Si l'on a une boule de neige dans la main, de la chaleur va de celle-ci à la boule de neige par conduction et la main se refroidit. Par contre un

● FIGURE 16-4

Mécanismes des transferts de chaleur



- 1 Radiation**—transfert d'énergie d'un corps chaud à un corps plus froid sous forme d'ondes électromagnétiques (ondes de chaleur) qui se propagent dans l'espace.
- 2 Conduction**—transfert de chaleur d'un corps chaud à un corps plus froid avec lequel il est en contact. La chaleur est transférée d'une molécule à une autre sous forme d'énergie thermique.
- 3 Convection**—transfert d'énergie par des courants d'air. L'air froid réchauffé par conduction au contact de l'organisme monte et est remplacé par de l'air froid. Ceci est renforcé par la convection forcée d'air à la surface de l'organisme.
- 4 Évaporation**—conversion de la sueur liquide en vapeur d'eau nécessitant de la chaleur (chaleur d'évaporation) fournie par la peau.



coussin chauffant transmet de la chaleur à la partie du corps sur laquelle il est appliqué et la réchauffe.

De même on perd ou gagne de la chaleur par conduction avec la couche d'air qui est directement au contact de l'organisme. La direction du transfert de chaleur correspondante est due au fait que l'air est plus froid ou plus chaud que la peau. Cependant un faible pourcentage des échanges de chaleur totaux entre la peau et l'environnement est dû à la seule conduction car l'air est un mauvais conducteur thermique. (C'est pour cette raison que l'eau d'une piscine à 22 °C paraît plus froide que l'air ayant la même température car l'on perd beaucoup plus vite de la chaleur par la peau dans l'eau qui est un bien meilleur conducteur thermique que l'air).

## CONVECTION

La convection est le transfert d'énergie thermique par un courant d'air (ou d'eau). Quand l'organisme perd de la chaleur par conduction, l'air en contact avec lui est réchauffé. L'air chaud étant plus léger (moins dense) que l'air froid, il monte, de l'air plus froid prend sa place au contact de la peau et le processus recommence (● figure 16-4 (3)). Les déplacements d'air, ou courants de convection, contribuent à soustraire de la chaleur à l'organisme. En leur absence la perte de chaleur cesse une fois la température de la couche d'air (ou d'eau) au contact de la peau égale à la température cutanée (c'est le principe des combinaisons de plongée).

L'effet combiné de la conduction et de la convection est renforcé par les mouvements forcés d'air (ou d'eau) à la surface de la peau qu'il s'agisse de courants d'air produits par le vent ou par un ventilateur ou par le déplacement de l'organisme dans l'air par exemple à bicyclette (ou dans l'eau). C'est la convection forcée qui chasse l'air réchauffé par conduction plus vite que ne le fait la convection spontanée. À une température extérieure donnée, le vent a en été un effet rafraîchissant et aggrave la sensation de froid en hiver. C'est pour cela que dans les pays froids, les prévisions météorologiques tiennent compte de la vitesse du vent comme facteur de risque.

## ÉVAPORATION

L'évaporation est le quatrième mécanisme de perte de chaleur par l'organisme. Pour évaporer de l'eau (la faire passer de l'état liquide à l'état gazeux de vapeur d'eau) il faut lui fournir de la chaleur. Quand ceci se produit à la surface du corps, c'est la peau qui fournit la chaleur et se refroidit (● figure 16-4 (4)). La perte de chaleur par évaporation cause la sensation de froid éprouvée quand on a la peau mouillée. La perte de chaleur par évaporation a lieu continuellement par la peau et par les voies aériennes. Dans la plupart des environnements, il y a en permanence perte d'eau par les voies aériennes par suite de l'humidification du gaz inspiré dans les voies aériennes. De même il y a en permanence évaporation obligatoire à la surface cutanée parce que la peau n'est pas complètement imperméable à l'eau et que des molécules d'eau diffusent au travers. Cette évaporation obligatoire est indépendante de la sudation et a lieu même par temps froid quand le problème est de conserver de la chaleur.

La sudation, par contre est un moyen d'ajuster la perte de chaleur par évaporation à la surface cutanée contrôlé par le système nerveux sympathique. La perte de chaleur par évaporation est fonction du débit sudoral qui est un mécanisme homéostatique pour éliminer l'excès de chaleur selon les besoins.

La sueur est une solution aqueuse d'électrolytes produite par les glandes sudorales dispersées sur tout le corps. Les glandes sudorales peuvent produire jusqu'à 4 l de sueur par heure. C'est l'évaporation de la sueur qui cause la perte de chaleur. Si la sueur ruisselle ou est essuyée, il n'y a pas d'évaporation et pas de perte de chaleur. Le facteur le plus important dont dépend l'évaporation de la sueur est l'humidité relative de l'air (l'humidité relative est la quantité de vapeur d'eau par unité de volume d'air exprimée en pourcentage de la quantité maximale de vapeur d'eau que peut contenir de l'air à la même température ; par exemple si l'humidité relative est de 70 %, l'air contient 70 % de la vapeur d'eau qu'il peut contenir à cette température). Quand l'humidité relative est grande, l'air est pratiquement saturé en vapeur d'eau et ne peut guère accepter plus de vapeur d'eau en provenance de la peau. Il y a donc peu de perte de chaleur par évaporation quand le temps est humide. La sudation continue mais la sueur ruisselle au lieu de s'évaporer. Par contre la chaleur sèche est mieux supportée parce que l'évaporation de la sueur est importante.

---

## ■ Il y a intégration d'une multitude d'informations sur la température dans l'hypothalamus

---

L'hypothalamus joue le rôle de thermostat dans l'organisme. Dans un logement le thermostat surveille la température des pièces et déclenche le système de chauffage (la chaudière) ou de refroidissement (le conditionneur d'air) de façon à la maintenir à la valeur choisie. De façon similaire, l'hypothalamus, centre d'intégration pour la thermorégulation, reçoit des informations sur la température dans différentes régions de l'organisme et met en jeu de façon coordonnée les mécanismes complexes de gain ou de perte de chaleur par lesquels tout écart entre la température centrale et la « consigne » normale est corrigé. L'hypothalamus est beaucoup plus sensible qu'un thermostat domestique ; il peut répondre à un changement de température aussi faible que 0,01 °C.

Pour être en mesure d'ajuster avec précision les mécanismes opposés de production et de perte de chaleur, l'hypothalamus doit être informé en permanence sur la température cutanée et sur celle du noyau grâce aux messages afférents émis par des récepteurs spécifiques, les **thermorécepteurs**. La température centrale est surveillée par les *thermorécepteurs centraux* situés dans l'hypothalamus lui-même ainsi que dans d'autres régions du système nerveux central et dans les viscères abdominaux. Les *thermorécepteurs périphériques* surveillent les changements de température de l'ensemble de la surface cutanée et envoient l'information correspondante à l'hypothalamus.

Deux centres de la régulation thermique ont été identifiés dans l'hypothalamus. La *région postérieure* est activée par la baisse de température et déclenche les mécanismes de production et de conservation de chaleur. La *partie antérieure*, activée par l'augmentation de température déclenche les mécanismes de la perte de chaleur.

Voyons comment l'hypothalamus remplit son rôle thermorégulateur.



---

## ■ Le frisson est le principal moyen involontaire pour augmenter la production de chaleur

---

L'organisme peut gagner de la chaleur par le biais de l'augmentation de l'activité métabolique, principale source de chaleur dans l'organisme, et à partir de l'environnement si la température de celui-ci est supérieure à celle du corps. Comme la température du corps est habituellement supérieure à celle de l'environnement, la production de chaleur par le métabolisme est la principale source de chaleur de l'organisme. Au repos, la chaleur est produite essentiellement par les organes thoraciques et abdominaux dans l'accomplissement ininterrompu de leurs fonctions vitales. L'accroissement de la production de chaleur au-dessus de ce niveau basal est le fait essentiellement de l'augmentation de l'activité des muscles squelettiques et accessoirement de certains mécanismes hormonaux. Le changement de l'activité musculaire est donc le principal moyen d'ajuster la production de chaleur interne aux besoins de la thermorégulation.

### AJUSTEMENT DE LA PRODUCTION DE CHALEUR PAR LES MUSCLES SQUELETTIQUES

En cas de chute de la température centrale au cours de l'exposition au froid, l'hypothalamus met à profit le fait que les muscles peuvent augmenter leur production de chaleur. C'est par l'intermédiaire des voies descendantes se terminant sur les motoneurons que l'hypothalamus modifie l'activité des muscles squelettiques. Le premier effet est l'augmentation du tonus musculaire, c'est-à-dire de la tension des muscles au repos. Peu après le frisson commence. Il s'agit de contractions rythmiques rapides (10 à 20 par seconde) n'entraînant pratiquement pas de mouvements. C'est donc un moyen très efficace d'augmenter la production de chaleur puisqu'il n'y a pas de travail externe de sorte que toute l'énergie libérée pendant le frisson est convertie en fin de compte en chaleur. La production interne de chaleur peut augmenter deux à cinq fois en quelques secondes ou minutes grâce au frisson.

À côté de ces modifications réflexes, des mouvements volontaires peuvent contribuer à produire de la chaleur. Les comportements volontaires semblent dépendre, au moins partiellement, des mêmes voies nerveuses que le frisson réflexe. En effet, le système limbique, dont l'hypothalamus fait partie (cf. p. 127), participe au contrôle du mouvement volontaire.

Dans la situation opposée d'augmentation de la température centrale due à l'exposition à la chaleur, deux mécanismes sont mis en jeu pour réduire l'activité musculaire, la diminution réflexe du tonus et celle, volontaire, de l'activité musculaire. Ceci est traduit dans le langage familier par l'expression « il fait trop chaud pour se remuer ».

### THERMOGÉNÈSE INDÉPENDANTE DU FRISSON

Les modifications réflexes et volontaires de l'activité musculaire sont certes le principal moyen d'augmentation de la production de chaleur. Cependant la thermogénèse chimique (indépendante du frisson) intervient elle aussi. L'exposition durable au froid cause dans la plupart des espèces animales une augmentation de la production métabolique de chaleur indépendante de la contraction musculaire en modifiant les activités chimiques génératrices de chaleur. La thermogénèse chimique est très importante chez les nouveau-nés humains qui ne frissonnent

pas. Deux hormones, l'adrénaline et l'hormone thyroïdienne, qui augmentent la production de chaleur en stimulant le métabolisme des lipides, sont en cause dans la thermogénèse chimique. Chez les nouveau-nés il existe un tissu adipeux particulier, la graisse brune, qui est particulièrement apte à convertir l'énergie chimique en chaleur. Chez l'adulte humain, le rôle de la thermogénèse chimique est controversé.

Ayant envisagé les mécanismes d'ajustement de la production de chaleur nous passons à l'examen de celui des pertes de chaleur.

---

## ■ L'importance de la perte de chaleur varie en fonction du débit de sang dans la peau

---

La perte de chaleur est, elle aussi, contrôlée en grande partie par l'hypothalamus. Quand on a trop chaud il faut augmenter la perte de chaleur vers l'environnement ; quand on a trop froid, il faut la diminuer. La quantité de chaleur perdue par radiation, conduction et convection dépend essentiellement de la différence de température entre la peau et l'environnement extérieur. Le noyau central de l'organisme est une machine à produire de la chaleur dans laquelle la température doit être maintenue proche de 37 °C. L'enveloppe du noyau est une couche isolante à travers laquelle ont lieu les échanges de chaleur entre l'organisme et l'environnement. Les modifications du pouvoir isolant et de la température de l'enveloppe peuvent varier de sorte que la différence de température entre la peau et l'environnement change ce qui influence l'importance de la perte de chaleur et contribue ainsi à la constance de la température du noyau.

Le pouvoir isolant de l'enveloppe dépend du débit de sang dans la peau. La circulation cutanée a deux rôles. Premièrement, elle assure la nutrition de la peau. Deuxièmement, elle apporte à la peau du sang qui vient du noyau et est à la même température que lui. La plus grande partie du débit sanguin cutané sert à la thermorégulation ; à une température domestique normale le débit de sang cutané servant à la régulation est 20 à 30 fois plus grand que le débit nutritif de la peau.

Pour les besoins de la thermorégulation, les variations du débit cutané sont considérables de 400 à 2 500 ml/min. La température de la peau est d'autant plus proche de celle du noyau que le débit sanguin cutané est plus grand. Le pouvoir isolant thermique de la peau dépend en grande partie des vaisseaux cutanés qui apportent plus au moins de chaleur venue du noyau à la peau d'où elle peut être perdue par radiation, conduction et convection. Par conséquent, la vasodilatation des vaisseaux cutanés (surtout celle des artérioles), qui est cause d'augmentation du débit cutané, favorise la perte de chaleur. Inversement, la vasoconstriction cutanée la diminue en réduisant le débit cutané ce qui retient plus de sang chaud dans le noyau où il est éloigné de l'environnement ; ainsi est conservée de la chaleur qui sans cela aurait été perdue.

Les réponses vasomotrices cutanées sont coordonnées par l'hypothalamus et sont commandées par le système nerveux sympathique. L'augmentation de l'activité sympathique est cause de vasoconstriction et de conservation de chaleur en réponse au froid ; sa diminution est cause de vasodilatation et d'augmentation de la perte de chaleur en cas d'exposition au chaud.



conserver de la chaleur. Une fois la nouvelle température atteinte, elle est réglée normalement mais plus haut. La fièvre due à une infection par exemple est une réponse délibérée et ne résulte pas de la mise en défaut des mécanismes de la thermorégulation. Quoique l'on ne sache pas à quoi sert la fièvre, il est possible qu'elle ait un rôle bénéfique dans la lutte contre l'infection en augmentant la réponse inflammatoire et peut-être en s'opposant à la prolifération des germes, notamment des virus.

L'augmentation du niveau de consigne de l'hypothalamus par les pyrogènes endogènes se fait par l'intermédiaire de la libération locale de *prostaglandines* qui sont des médiateurs chimiques d'action locale. C'est en inhibant leur synthèse que l'aspirine s'oppose à la fièvre. L'aspirine ne fait pas baisser la température quand elle est normale car il y a peu de prostaglandines dans l'hypothalamus en l'absence de pyrogènes endogènes.

Cependant on sait mal quels mécanismes moléculaires sont en jeu quand la fièvre tombe spontanément. Il est vraisemblable que ceci est dû à l'arrêt de la production de pyrogènes endogènes ou à une moindre synthèse de prostaglandines. Quand le niveau de consigne du thermostat hypothalamique redescend à sa valeur normale, la température qu'il y avait durant l'épisode fébrile est trop haute (par exemple 39 °C) et les mécanismes de refroidissement de l'organisme entrent en action ; il y a vasodilatation cutanée et sudation. Le sujet a l'impression qu'il a trop chaud et se découvre. L'ensemble de ces réponses fait baisser la température jusqu'à sa valeur normale.



## LE CHAPITRE DANS SON CONTEXTE : PLAN FOCAL SUR L'HOMÉOSTASIE

Comme l'énergie ne peut être ni créée, ni détruite, il faut que les entrées et les sorties soient égales pour que l'équilibre énergé-

tique de l'organisme soit maintenu de sorte que le poids et la température du corps ne changent pas. Si le gain en énergie l'emporte sur les sorties, il y a stockage d'énergie dans l'organisme et le poids du corps augmente. De même si les gains l'emportent sur les pertes de chaleur, la température du corps monte. Inversement, si les sorties l'emportent sur les entrées le poids ou la température du corps diminuent. L'hypothalamus est le principal centre d'intégration dont dépendent l'équilibre énergétique de l'organisme (et par conséquent la constance du poids) et son équilibre thermique (et par conséquent la constance de la température du corps).

La température du corps, qui est un des facteurs de l'environnement soumis à régulation homéostatique, doit être réglée dans d'étroites limites parce que la structure et l'activité des constituants chimiques de l'organisme sont sensibles à la température. Il y a respectivement dénaturation des protéines et réduction des métabolismes si la température dépasse ses limites vers le haut ou vers le bas. Dans les deux cas ceci peut entraîner la mort.

Le poids du corps varie beaucoup d'un individu à l'autre. Seuls sont incompatibles avec la survie des déséquilibres extrêmes et prolongés entre les entrées et les sorties d'énergie. Par exemple, en cas de jeûne prolongé l'organisme consomme ses propres protéines une fois qu'il a utilisé les lipides de réserve du tissu adipeux. Le poids tombe du fait de cet « auto-cannibalisme » et finalement la mort survient. À l'autre extrême, si les apports d'énergie par l'alimentation sont excessifs par rapport à la consommation d'énergie, il y a stockage d'énergie dans les lipides du tissu adipeux et le poids du corps augmente. La grande obésité est une infirmité et un facteur de risque de plusieurs maladies, notamment d'athérome vasculaire et d'hypertension artérielle qui accroissent le risque d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde (cf. p. 265).

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Équilibre énergétique (pp. 511-517)

- Les entrées d'énergie dans l'organisme sous la forme de l'énergie contenue dans les aliments doivent être égales à l'énergie consommée car l'énergie ne peut être ni créée ni détruite.
- L'énergie utilisée (ou dépenses d'énergie) comporte : 1) le travail effectué par les muscles volontaires pour déplacer un objet ou mouvoir l'organisme dans l'environnement et 2) le travail interne représenté par toutes les activités consommatrices d'énergie et ne produisant pas de travail externe, ce qui inclut les contractions des muscles lisses et du muscle cardiaque, les sécrétions glandulaires et la synthèse des constituants de l'organisme comme les protéines (cf. figure 16-1).
- Seuls environ 25 % de l'énergie potentielle des liaisons chimiques sont convertis en travail, le reste étant d'emblée converti en cha-

leur. En outre toute l'énergie consommée par les travaux internes et 75 % de celle consommée lors du travail des muscles squelettiques sont convertis finalement en chaleur de sorte que la majeure partie de l'énergie contenue dans les aliments est, en fin de compte, convertie en chaleur.

- L'activité métabolique, qui est la dépense d'énergie par unité de temps, est exprimée en Watts (anciennement en kilocalories par heure). Le métabolisme de base mesuré correspond à la dépense minimale d'énergie de l'organisme éveillé au repos.
- Pour qu'il y ait équilibre énergétique, il faut que l'énergie apportée par les aliments soit égale à celle utilisée pour produire du travail. Si les apports alimentaires sont excessifs, le surplus d'énergie est stocké dans l'organisme, essentiellement dans le tissu adipeux, et le poids du corps augmente. Si, à l'inverse, plus d'



énergie est consommée qu'il en est apporté par les aliments, le poids du corps diminue.

- Normalement, le poids du corps est à peu près constant au cours du temps (exception faite de la période de croissance) parce qu'il y a ajustement sur une longue période de temps de la prise d'aliments aux besoins en énergie.
- La prise d'aliments est contrôlée essentiellement par l'hypothalamus grâce à des mécanismes mal connus dans lesquels les sensations de faim et de satiété ont un rôle important. Des signaux d'appétence donnent naissance à la sensation de faim et poussent à se nourrir tandis que des signaux de satiété causent la sensation d'être repu et suppriment l'envie de manger.
- Le noyau arqué de l'hypothalamus a un rôle central dans l'homéostasie de l'énergie grâce à deux groupes de neurones spécialisés : les neurones sécréteurs du neuropeptide Y (NPY) qui stimule l'appétit et la prise d'aliments et les neurones sécréteurs des mélanocortines qui suppriment l'appétit et la prise d'aliments (cf. figure 16-2).
- Les adipocytes du tissu adipeux sécrètent une hormone, la leptine, qui diminue l'appétit et la consommation d'aliments en inhibant les neurones sécréteurs de NPY et en stimulant les neurones sécréteurs de mélanocortines du noyau arqué. Ce mécanisme est surtout important pour l'ajustement des entrées aux pertes d'énergie et, par conséquent, pour la stabilité du poids du corps (cf. figure 16-2).
- Le contrôle en temps réel de l'horaire et de l'importance des repas est lié essentiellement à la production de signaux par le tube digestif et par le pancréas. (1) La ghréline, est sécrétée par l'estomac avant un repas et est un signal de faim. Sa sécrétion diminue quand des aliments sont consommés. Elle stimule l'appétit et pousse à la consommation d'aliments en activant les neurones sécréteurs de NPY. (2) Le PYY<sub>3-36</sub> est sécrété par l'intestin grêle et le gros intestin pendant un repas et est un signal de satiété. Sa sécrétion est minimale avant les repas. PYY<sub>3-36</sub> inhibe les neurones sécréteurs de NPY et stimule ceux qui sécrètent des mélanocortines (cf. figure 16-2).
- D'autres signaux de satiété qui indiquent quand cesser de manger sont (1) l'augmentation du glucose, (2) l'augmentation de l'insuline et (3) l'augmentation de la cholécystokinine.
- Des facteurs psycho-sociaux et environnementaux modifient également les comportements alimentaires et se superposent aux signaux internes qui les influencent.

#### Régulation de la température (pp. 518-524)

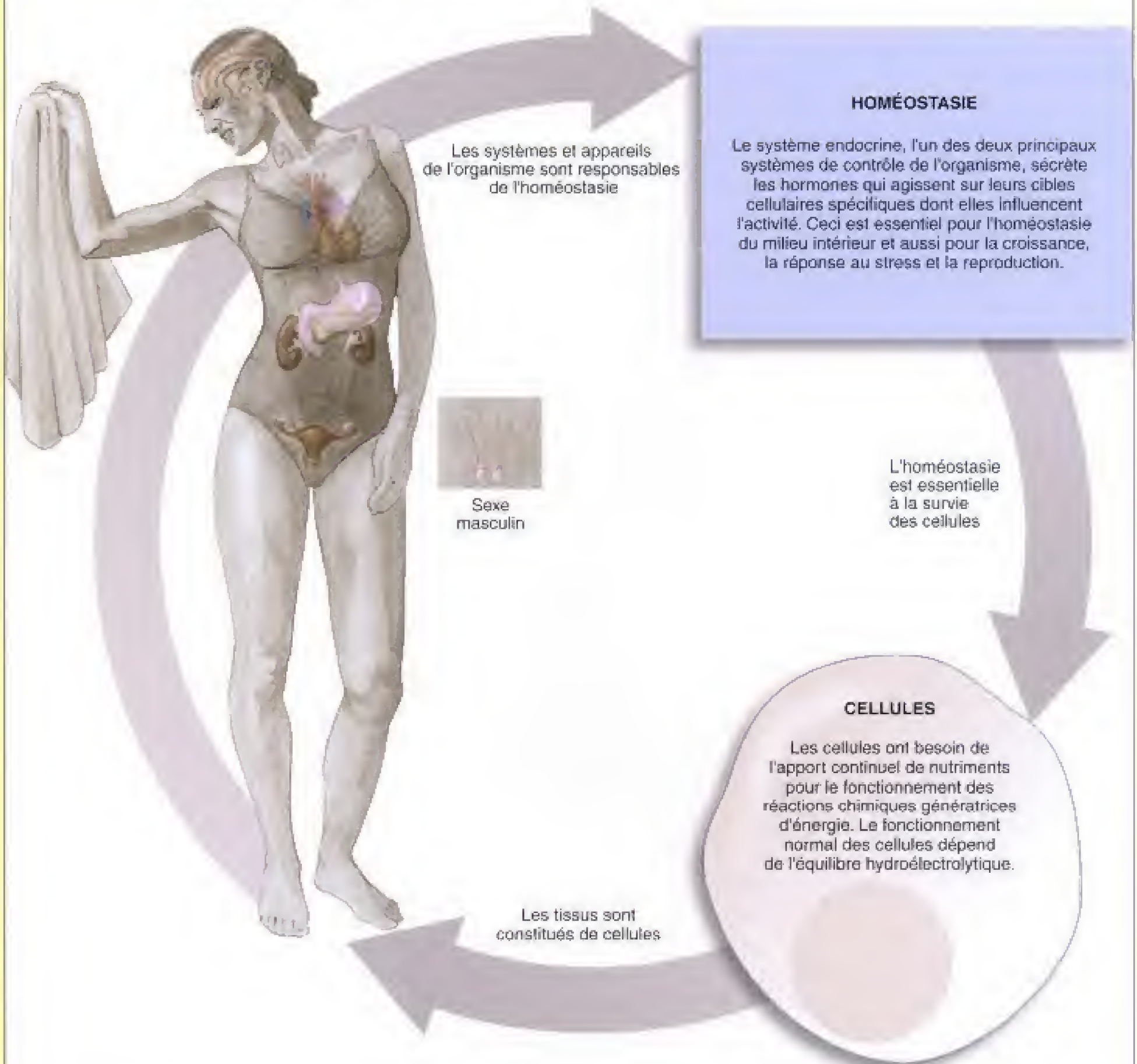
- On peut se représenter l'organisme comme un noyau central producteur de chaleur (viscères, système nerveux central, muscles squelettiques) entouré par une enveloppe (la peau) dont le pouvoir d'isolation thermique est variable. Il y a des échanges de chaleur entre la peau et l'environnement, échanges dont l'intensité et le sens dépendent de la température de l'environnement et du pouvoir d'isolation thermique de la peau (cf. figure 16-3).
- Les quatre modalités d'échange de chaleur entre la peau et l'environnement sont : 1) la radiation (déplacement d'énergie thermique portée par des ondes électromagnétiques) ; 2) la conduction (échange de chaleur par contact direct) ; 3) la convec-

tion (transport d'énergie thermique par des courants d'air ou d'eau) ; et 4) l'évaporation (extraction de chaleur hors de l'organisme au cours de la conversion d'eau liquide en vapeur d'eau à l'interface avec l'environnement, peau essentiellement). La chaleur va d'objets chauds vers d'autres plus froids de sorte que la radiation, la conduction et la convection peuvent faire gagner ou perdre de la chaleur par l'organisme selon que son environnement est plus chaud ou plus froid que sa surface. L'évaporation permise par la sudation est une voie normale de la perte de chaleur (cf. figure 16-4).

- La température du noyau est réglée autour de 37 °C grâce à l'ajustement continu des pertes aux gains de chaleur en dépit des variations de la température de l'environnement et de la production interne de chaleur.
- Cet équilibre est contrôlé par l'hypothalamus. Celui-ci est informé de la température de diverses régions du corps par des récepteurs au chaud et au froid périphériques et centraux dont les plus importants sont situés dans l'hypothalamus lui-même.
- La façon la plus importante de gagner de la chaleur est la production métabolique de chaleur dont les plus importants contributeurs sont les muscles squelettiques au travail.
- La perte de chaleur est ajustée par la sudation et par le contrôle, dans les limites des possibilités du système, de la différence de température entre la peau et l'environnement. Ceci est réalisé par les variations du débit sanguin dans les vaisseaux cutanés. (1) Leur vasoconstriction réduit l'arrivée à la peau de sang chaud provenant du noyau ; ceci refroidit la peau, augmente l'isolation thermique du noyau par rapport à l'environnement et réduit la perte de chaleur entre le noyau et ce dernier. (2) Inversement, en cas de vasodilatation cutanée, plus de sang chaud arrive à la peau dont la température monte et se rapproche de celle du noyau ce qui réduit le pouvoir isolant de la peau.
- En cas d'exposition au froid, la température du noyau commence par baisser parce que la perte de chaleur augmente en raison de la plus grande différence de température entre la peau et l'air (ou l'eau). L'hypothalamus réagit en causant la vasoconstriction cutanée et l'augmentation simultanée de la production de chaleur grâce au frisson (cf. figure 16-5).
- Inversement, en réponse à l'augmentation de la température du noyau (causée soit par la production excessive de chaleur interne au cours de l'exercice physique ou par le gain de chaleur causé par un environnement chaud), l'hypothalamus met en branle les mécanismes de la perte de chaleur que sont la vasodilatation cutanée et la sudation tout en réduisant simultanément la production de chaleur interne par exemple grâce à la réduction du tonus musculaire (tableau 16-2). Au cours des réponses au chaud et au froid des comportements volontaires contribuent de façon importante à l'homéostasie de la température.
- La fièvre au cours d'infections est due à la production par des leucocytes de pyrogènes endogènes qui décalent vers le haut le niveau de consigne de l'hypothalamus. L'augmentation de la température du noyau résulte du déclenchement par l'hypothalamus de la réponse au froid afin de la faire monter jusqu'au nouveau niveau de consigne.



## Système endocriné



Le **système endocrine** contrôle de nombreuses activités inscrites dans la durée plutôt que dans la vitesse grâce aux **hormones** qu'il sécrète et qui sont transportées dans le sang. Le fonctionnement de la plupart des cellules-cibles des hormones participe à l'homéostasie. L'**épiphyse** sécrète une hormone importante pour la mise en place des rythmes biologiques. L'**hypothalamus** et l'**hypophyse postérieure** agissent comme une unité fonctionnelle pour sécréter des hormones essentielles pour l'équilibre hydrique, l'allaitement et l'accouchement. L'**hypophyse antérieure**

sécrète l'hormone de croissance et des hormones qui stimulent la production d'hormones par d'autres glandes endocrines et aussi les hormones indispensables à la reproduction. La **thyroïde** sécrète des hormones qui contrôlent le métabolisme de base. Les **surrénales** sécrètent des hormones intervenant dans l'adaptation aux situations stressantes et dans l'équilibre hydroélectrolytique. Le **pancréas endocrine** sécrète des hormones importantes pour le métabolisme des nutriments. Les **parathyroïdes** sécrètent des hormones importantes pour le métabolisme de  $\text{Ca}^{2+}$ .



# Système endocrine

## APERÇU DU CHAPITRE

### PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ENDOCRINOLOGIE ÉPIPHYSE ET RYTHMES CIRCAIDIENS

- Noyau suprachiasmatique : l'horloge biologique maîtresse
- Rôles de la mélatonine

### HYPOTHALAMUS ET HYPOPHYSE

- Relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure
- Relation entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure
- Hypophyse antérieure et hormones hypophysiotropes

### CONTRÔLE ENDOCRINE DE LA CROISSANCE

- Facteurs influençant la croissance
- Rôle et contrôle de la sécrétion de l'hormone somatotrope

### GLANDE THYROÏDE

- Anatomie de la glande thyroïde
- Hormone thyroïde

### GLANDES SURRÉNALES

- Stéroïdes de la corticosurrénale
- Catécholamines de la médullosurrénale
- Hormones et système nerveux dans le stress

### CONTRÔLE ENDOCRINE DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

- Métabolisme, anabolisme et catabolisme
- État post prandial et jeûne
- Pancréas endocrine : insuline et glucagon
- Rôle d'autres hormones dans le métabolisme

### CONTRÔLE ENDOCRINE DU MÉTABOLISME DU CALCIUM

- Importance du calcium libre du plasma
- Remaniement osseux
- Hormone parathyroïde
- Calcitonine
- Vitamine D

## PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ENDOCRINOLOGIE

Le système endocrine est fait de glandes dépourvues de canal excréteur (et de cellules) endocrines (cf. p. 5) dispersées dans l'organisme (● figure 17-1). Bien qu'elles ne fassent pas partie d'un même ensemble anatomique, les glandes endocrines constituent un système ; toutes exercent leur(s) action(s) grâce à la sécrétion d'hormones et il y a beaucoup d'interactions fonctionnelles entre elles. Une fois sécrétée, une hormone circule dans le sang vers ses cellules-cibles éloignées dont elle règle ou dirige une fonction particulière. Bien que le sang apporte les hormones dans tout l'organisme, seules des cellules particulières répondent à une hormone donnée car elles sont seules à posséder les récepteurs spécifiques auxquels elle peut se lier (cf. p. 103).

La liaison d'une hormone à son récepteur spécifique met en route dans la cellule cible la chaîne d'événements qui aboutissent à la réponse finale. Nous avons expliqué dans le chapitre 4 que le moyen par lequel une hormone entraîne la réponse physiologique finale dépend de sa nature hydrophile (hormones peptidiques et catécholamines) ou lipophile (hormones stéroïdes et hormone thyroïde). Les *hormones peptidiques*, qui sont les plus nombreuses, sont des chaînes plus ou moins longues d'acides aminés. Les *catécholamines* produites par la médullosurrénale sont des dérivés de la tyrosine, un acide aminé. Les *hormones stéroïdes* produites par la corticosurrénale et les glandes endocrines sexuelles sont des graisses neutres dérivées du cholestérol. L'*hormone thyroïde* produite uniquement par la glande thyroïde est un dérivé iodé de la tyrosine. En bref, les hormones hydrophiles une fois liées à leur récepteur de la membrane cellulaire agissent par l'intermédiaire de seconds messagers sur des protéines pré-existantes, des enzymes par exemple, dont elles modifient la fonction. Les hormones lipophiles, à l'opposé, activent des gènes par suite de la liaison à leur récepteur nucléaire ce qui cause la production dans les cellules-cibles de nouvelles protéines responsables de la réponse physiologique. Les hormones hydrophiles circulent dans le sang en majorité dissoutes dans le plasma alors que les hormones lipophiles sont avant tout liées à des protéines plasmatiques (cf. pp 95-192).



Certaines glandes sont purement endocrines, c'est-à-dire qu'elles sont uniquement spécialisées dans la production d'hormones ; c'est le cas de l'hypophyse antérieure et de la thyroïde par exemple. D'autres font partie d'organes qui ont d'autres fonctions que la seule sécrétion d'hormones ; par exemple, les testicules produisent la testostérone, hormone sexuelle masculine et aussi les spermatozoïdes.

## ■ Les hormones ont une multitude d'effets régulateurs dans l'organisme

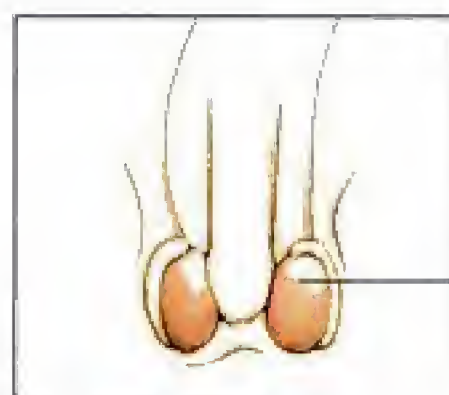
Le système endocrine est l'un des deux grands systèmes régulateurs de l'organisme, l'autre étant le système nerveux qui a déjà été étudié (chapitres 4 à 7). Le système endocrine contrôle essentiellement des activités plus durables que brèves comme les suivantes :

1. Métabolisme énergétique et équilibre de l'eau et des électrolytes ce qui est fondamental pour la stabilité du milieu intérieur ;
2. Adaptation de l'organisme en vue de la réponse à des situations stressantes ;
3. Croissance et développement harmonieux ;
4. Reproduction ;
5. Production des globules rouges ;
6. Contrôle de la circulation, de la digestion et de l'absorption des aliments en coopération avec le système nerveux autonome.

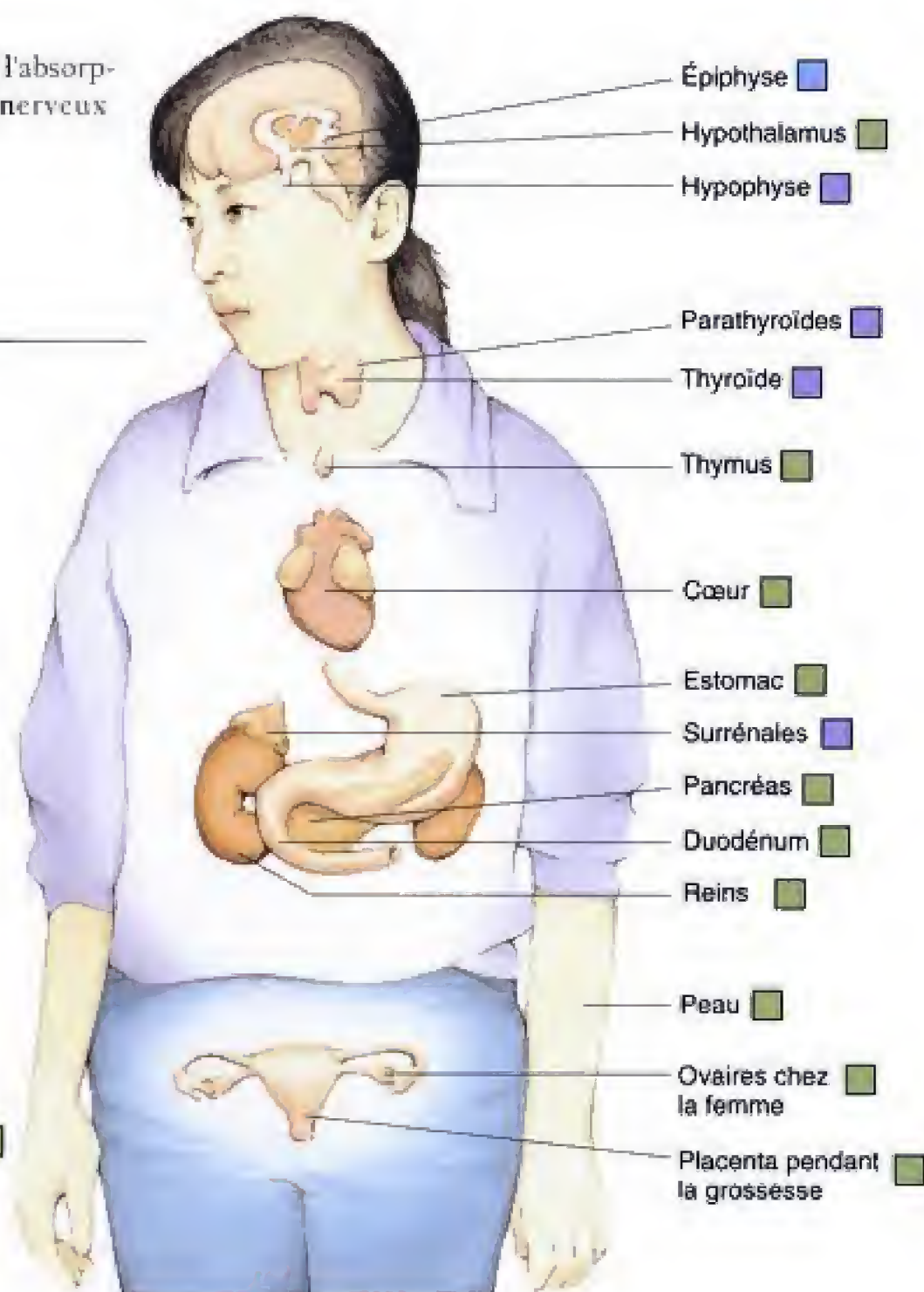
### ● FIGURE 17-1

Système endocrine

- Rôle endocrine seulement
- Rôle mixte
- Rôle en partie inconnu



Testicules chez l'homme



Certaines hormones contrôlent la production et la sécrétion d'autres hormones. Une hormone dont la principale fonction est de contrôler la sécrétion d'une autre hormone par une autre glande endocrine appartient à la catégorie fonctionnelle des **hormones trophiques** (du grec *trophê*, nourriture). Ces hormones stimulent et entretiennent en bon état leur glande endocrine-cible. Par exemple la sécrétion d'hormone thyroïde et la conservation de l'intégrité structurale de la glande thyroïde dépendent de l'hormone thyroïdienne (TSH) produite par l'hypophyse antérieure. En l'absence de TSH la glande thyroïde s'atrophie (dépérit) et ne produit pratiquement plus d'hormone.

## ■ La concentration d'hormone active dans le plasma dépend normalement de la quantité sécrétée

Le rôle essentiel des hormones est le contrôle de diverses fonctions homéostatiques. Les effets des hormones étant proportion-



Cette rythmicité est due à des oscillateurs endogènes analogues aux neurones respiratoires auto-rythmiques qui commandent le cycle respiratoire mais de période beaucoup plus longue. En outre, à la différence du rythme respiratoire les rythmes endocrines sont entraînés par des signaux extérieurs comme la période lumière-obscurité. C'est-à-dire que le cycle de vingt-quatre heures de la montée et de la descente de la sécrétion hormonale suit le cycle lumière/obscurité. Par exemple la sécrétion de cortisol augmente pendant la nuit, est maximale le matin avant le lever et baisse dans la journée jusqu'à un minimum au moment du coucher (● figure 17-3). Les rythmes hormonaux ne sont pas dus aux organes endocrines eux-mêmes mais sont causés par les changements du niveau de consigne des systèmes de rétroaction par le système nerveux central. L'horloge biologique maîtresse est discutée plus loin. Les systèmes de rétroaction fonctionnent au niveau de consigne correspondant au moment de la journée. Certains systèmes endocrines suivent une échelle de temps autre que celle du rythme circadien ; un exemple bien connu est celui du cycle menstruel mensuel.

### ■ La concentration d'une hormone dépend aussi de la quantité excrétée

Même si la concentration plasmatique d'une hormone dépend normalement du débit de sa sécrétion, elle peut être aussi influencée de façon inappropriée par la vitesse à laquelle elle est excrétée.

Typiquement les hormones et leurs métabolites sont excrétés dans l'urine mais, à la différence du contrôle étroit exercé sur sa sécrétion, l'inactivation d'une hormone et son excrétion ne sont pas réglés.

Le foie est le principal site d'inactivation des hormones quoique certaines soient aussi inactivées dans le sang, les reins ou les cellules-cibles. Le délai entre la sécrétion et l'inactivation ainsi que les moyens de celle-ci ne sont pas les mêmes pour les différentes catégories d'hormones. En général les hormones peptidiques et les catécholamines sont des cibles faciles pour des enzymes sanguins ou tissulaires et ne restent dans le sang que peu de temps, quelques minutes ou quelques heures, avant d'être inactivées par des enzymes. Certaines hormones peptidiques, comme l'insuline, sont internalisées dans les cellules-cibles par endocytose et dégradées à l'intérieur d'elles. À l'opposé, la liaison des hormones lipophiles à des protéines plasmatiques les rend moins vulnérables à l'inactivation enzymatique et à l'élimination dans l'urine. Elles sont pour cette raison éliminées du plasma beaucoup plus lentement et peuvent rester dans le sang pendant des heures (stéroïdes) ou même une semaine (hormone thyroïde). Elles subissent en général une série de réactions chimiques qui en réduisent l'activité biologique et les rendent hydrosolubles de sorte qu'elles peuvent être détachées de leur transporteur protéique et éliminées dans l'urine.



Quand les fonctions hépatique et rénale sont normales, la mesure de la concentration urinaire des hormones et de leurs métabolites est un moyen non effractif d'évaluer la fonction endocrine car la quantité excrétée de ces substances est un reflet fidèle de la quantité sécrétée. Du fait de l'importance de ces organes pour éliminer du sang les hormones il peut y avoir activité excessive de certaines hormones chez des sujets atteints de maladie rénale ou hépatique.

### ■ Les troubles endocrines sont liés à l'excès ou au manque d'hormone ou à l'insuffisance de la réponse des organes-cibles



Les désordres endocrines les plus communs sont dus à la sécrétion insuffisante ou excessive d'une hormone (hyposécrétion ou hypersécrétion, respectivement) et à la concentration plasmatique anormale de l'hormone qui en est la conséquence. Parfois le trouble est dû à l'insuffisance de la réponse des organes-cibles alors même que la sécrétion de l'hormone est normale. Cette réponse inadéquate peut être due au déficit congénital en récepteurs de l'hormone, comme dans le syndrome du testicule féminisant. Dans cette affection, les récepteurs à la testostérone, hormone sexuelle mâle sécrétée par les testicules, manquent par suite d'un défaut génétique. Bien qu'il y ait de la testostérone, la masculinisation n'a pas lieu comme si cette hormone manquait. La réponse anormale des organes-cibles peut aussi être liée au déficit d'un enzyme-clé de la réponse dans les cellules.

### ■ La réponse à l'hormone des cellules-cibles peut être modifiée par les ajustements du nombre des récepteurs spécifiques

À l'inverse des désordres endocrines causés par une anomalie non provoquée des récepteurs d'une hormone, des mécanismes de contrôle normaux sont susceptibles de modifications provoquées de ceux-ci. La réponse d'une cellule-cible est corrélée au nombre des récepteurs auxquels l'hormone est liée, nombre qui dépend de la quantité de récepteurs présents et de la concentration de l'hormone dans le plasma. La réponse d'une cellule-cible à une concentration donnée de l'hormone dans le plasma peut être adaptée avec précision grâce à l'augmentation ou à la diminution du nombre de ses récepteurs.

#### RÉGULATION NÉGATIVE : « DOWN REGULATION »

La diminution du nombre de récepteurs des cellules-cibles est illustrée par celle des récepteurs de l'insuline par suite de l'augmentation durable de la concentration de l'insuline dans le plasma. Elle est la conséquence de l'effet direct de l'augmentation durable de la concentration de l'insuline dans le plasma. Ce phénomène, qui porte le nom de régulation négative (« down regulation »), est un mécanisme local de rétroaction négative qui prévient la réponse démesurée des cellules-cibles à de fortes concentrations d'insuline ; en d'autres termes les cellules-cibles sont désensibilisées ce qui contribue à amortir les effets de l'hypersécrétion d'insuline.


#### PERMISSIVITÉ, SYNERGIE ET ANTAGONISME


Les effets d'une hormone donnée ne sont pas seulement dus à sa propre concentration mais dépendent aussi de celle d'autres hormones qui interagissent avec elle. Comme les hormones sont largement distribuées par le sang, les cellules-cibles sont exposées à différentes hormones ce qui donne lieu à des interactions hormonales. La modification par une hormone des récepteurs d'autres hormones peut faire partie de son rôle physiologique. Il y a trois façons pour une hormone d'influencer l'activité d'une autre hormone sur les cellules-cibles : permissivité, synergie et antagonisme.



- En cas de **permissivité**, il faut qu'une hormone soit présente à la concentration adéquate pour qu'une autre hormone exerce son plein effet. En quelque sorte, la première hormone, en augmentant la réponse des cellules-cibles à une autre hormone, « permet » à celle-ci d'exercer son plein effet. Par exemple, l'hormone thyroïde cause l'augmentation du nombre de récepteurs de l'adrénaline dans les cellules-cibles et augmente ainsi l'activité de celle-ci. De fait l'adrénaline est peu active en l'absence d'hormone thyroïde.
- Il y a **synergie** quand les effets de plusieurs hormones sont complémentaires et que leur effet combiné est plus important que la somme de leurs effets individuels. Un exemple est celui de la synergie de la testostérone et de l'hormone folliculo-stimulante qui sont toutes deux nécessaires à la production normale de spermatozoïdes. Il est probable que la synergie résulte du fait que chacune des hormones augmente le nombre ou l'affinité de récepteurs de manière réciproque.
- Il y a **antagonisme** quand une hormone cause la diminution du nombre de récepteurs d'une autre hormone réduisant ainsi l'activité de celle-ci. Par exemple, la progestérone, qui est sécrétée durant la grossesse et *diminue* les contractions de l'uté-

rus, réduit la réponse utérine aux œstrogènes qui sont également sécrétés pendant la grossesse et *augmentent* les contractions de l'utérus. C'est en causant la réduction du nombre de récepteurs des œstrogènes dans le muscle lisse utérin que la progestérone s'oppose à l'effet excitant des œstrogènes durant la grossesse et maintient ainsi l'utérus au repos ce qui est favorable au développement du fœtus.

En ayant terminé avec l'énoncé des principes généraux de l'endocrinologie, nous passons à l'étude des glandes endocrines particulières et de leurs hormones. Les principaux rôles spécifiques des principales hormones sont résumés dans le  tableau 17-1. Certaines hormones ont déjà été étudiées et l'on ne reviendra pas sur elles dans ce chapitre ; c'est le cas des hormones gastro-intestinales (chapitre 15), des hormones rénales (érythropoïétine et rénine dans les chapitres 11 et 13 respectivement), de la thrombopoïétine du foie (chapitre 11), de la thymosine du thymus (chapitre 11) et du peptide natriurétique auriculaire (chapitre 13). Les autres hormones sont décrites en détail dans ce chapitre-ci et dans le suivant. Nous commençons par celles du cerveau ou étroitement associées à lui nommément les hormones de l'épiphyse, de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

 **TABEAU 17-1**  
Présentation résumée des principales hormones

| GLANDE ENDOCRINE                                             | HORMONES                                                                    | CELLULES-CIBLES                       | PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hypothalamus</b>                                          | Hormones (facteurs) de libération ou (TRH, CRH, GnRH, GHRH, GHIH, PRH, PIH) | Hypophyse antérieure                  | Contrôle de la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure                                                                                                                                       |
| <b>Hypophyse postérieure (lieu de stockage des hormones)</b> | Hormone antidiurétique (vasopressine)                                       | Tubule rénal                          | Augmentation de la réabsorption d'eau                                                                                                                                                                 |
|                                                              |                                                                             | Artérioles                            | Vasoconstriction                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | Ocytocine                                                                   | Utérus<br>Glandes mammaires (seins)   | Augmentation de la contractilité<br>Éjection du lait                                                                                                                                                  |
| <b>Hypophyse antérieure</b>                                  | Hormone thyroïdienne (TSH)                                                  | Cellules folliculaires de la thyroïde | Stimulation de la sécrétion de T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub>                                                                                                                                       |
|                                                              | Hormone corticotrope (ACTH)                                                 | Corticosurrénale                      | Stimulation de la sécrétion du cortisol                                                                                                                                                               |
|                                                              | Hormone de croissance, (STH, GH)                                            | Os ; tissus mous                      | Essentielle à la croissance ; stimulation de la croissance des os et des tissus mous ; effets métaboliques dont l'anabolisme des protéines, la mobilisation des lipides et la conservation du glucose |
|                                                              |                                                                             | Foie                                  | Stimulation de la production d'IGF (somatomédine)                                                                                                                                                     |

(suite)



▲ **TABEAU 17-1**

Présentation résumée des principales hormones (*suite*)

| GLANDE ENDOCRINE                                | HORMONES                                                                    | CELLULES-CIBLES                                                      | PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hypophyse antérieure (<i>suite</i>)</b>      | Hormone folliculo-stimulante (FSH)                                          | Follicules ovariens chez la <i>femme</i>                             | Croissance et développement des follicules ; stimulation de la sécrétion d'œstrogènes                                                                         |
|                                                 |                                                                             | Tubules séminifères des testicules chez l' <i>homme</i>              | Stimulation de la production des spermatozoïdes                                                                                                               |
|                                                 | Hormone lutéinisante (LH) ; [Stimuline des cellules interstitielles (ICSH)] | Follicule ovarien et corps jaune chez la <i>femme</i>                | Déclenchement de l'ovulation ; développement du corps jaune ; sécrétion d'œstrogènes et de progestérone                                                       |
|                                                 |                                                                             | Cellules interstitielles de Leydig chez l' <i>homme</i>              | Stimulation de la sécrétion de testostérone                                                                                                                   |
|                                                 | Prolactine                                                                  | Glandes mammaires chez la <i>femme</i><br>chez l' <i>homme</i>       | Développement de la glande mammaire ; stimulation de la sécrétion de lait<br>Incertain                                                                        |
| <b>Cellules folliculaires de la thyroïde</b>    | Tétraiodothyronine (Thyroxine ou $T_4$ ) ; triiodothyronine ( $T_3$ )       | La plupart des cellules                                              | Augmentation du métabolisme ; indispensable au développement du système nerveux et à la croissance                                                            |
| <b>Cellules C de la thyroïde</b>                | Calcitonine                                                                 | Os                                                                   | Diminution de la concentration plasmatique de calcium                                                                                                         |
| <b>Corticosurrénale</b>                         |                                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                               |
| <i>Zone glomérulée</i>                          | Aldostérone (minéralocorticoïde)                                            | Tubule rénal                                                         | Augmentation de la réabsorption de $Na^+$ et de la sécrétion de $K^+$                                                                                         |
| <i>Zone fasciculée et zone réticulée</i>        | Cortisol (glucocorticoïde)                                                  | La plupart des cellules                                              | Augmentation du glucose dans le sang au détriment des réserves de lipides et des protéines ; contribution à l'adaptation aux situations stressantes           |
|                                                 | Androgènes (déhydroépiandrosterone)                                         | Os et système nerveux central chez la <i>femme</i>                   | Contribution à la poussée pubertaire et à l'appétit sexuel dans le sexe féminin                                                                               |
| <b>Médullosurrénale</b>                         | Adrénaline et noradrénaline                                                 | Cellules porteuses de récepteurs adrénergiques dans tout l'organisme | Renforcement de l'action du système nerveux sympathique ; contribution à l'adaptation aux situations stressantes et à la régulation de la pression artérielle |
| <b>Pancréas endocrine (îlots de Langerhans)</b> | Insuline (cellules $\beta$ )                                                | La plupart des cellules                                              | Stimulation de la capture, de l'utilisation et du stockage des nutriments absorbés                                                                            |
|                                                 | Glucagon (cellules $\alpha$ )                                               | La plupart des cellules                                              | Maintien de la concentration des nutriments dans le sang entre les périodes digestives                                                                        |
|                                                 | Somatostatine (cellules D)                                                  | Appareil digestif                                                    | Inhibition de la digestion et de l'absorption des aliments                                                                                                    |
|                                                 |                                                                             | Îlots du pancréas                                                    | Inhibition de la sécrétion de toutes les hormones pancréatiques                                                                                               |
| <b>Parathyroïde</b>                             | Hormone parathyroïde (PTH)                                                  | Os, reins, intestin                                                  | Augmentation de la concentration plasmatique de calcium ; diminution de celle du phosphate ; stimulation de l'activation de la vitamine D                     |

(*suite*)



▲ **TABEAU 17-1**

Présentation résumée des principales hormones (*suite*)

| GLANDE ENDOCRINE           | HORMONES                                    | CELLULES CIBLE                                                                                 | PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gonades</b>             |                                             |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ovaire féminin</b>      | Œstrogènes                                  | Organes sexuels féminins ; ensemble de l'organisme                                             | Développement du follicule et des caractères sexuels secondaires féminins ; stimulation de la croissance des seins et de l'utérus                                                                                                                         |
|                            |                                             | Os                                                                                             | Soudure des épiphyses                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Testicule masculin</b>  | Progestérone                                | Utérus                                                                                         | Préparation à la gestation                                                                                                                                                                                                                                |
|                            | Testostérone                                | Organes sexuels masculins ; ensemble de l'organisme                                            | Stimulation de la production des ; spermatozoïdes développement des caractères sexuels secondaires masculins ; stimulation de la libido                                                                                                                   |
| <b>Ovaire et testicule</b> | Inhibine                                    | Os                                                                                             | Contribution à la poussée de la croissance à la puberté ; et à la soudure épiphysaire                                                                                                                                                                     |
|                            |                                             | Hypophyse antérieure                                                                           | Inhibition de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante                                                                                                                                                                                              |
| <b>Épiphyse</b>            | Mélatonine                                  | Cerveau ; hypophyse antérieure ; organes reproducteurs ; système immunitaire ; autres cibles ? | Entraînement des rythmes biologiques par des stimuli extérieurs ; peut-être inhibition des gonadotrophines ; peut-être déclenchement de la puberté causé par la diminution de la sécrétion de mélatonine ; effet antioxydant ; renforcement de l'immunité |
| <b>Placenta</b>            | Œstrogènes (oestriol) ; progestérone        | Organes sexuels féminins                                                                       | Contribution à la poursuite de la grossesse ; préparation de la glande mammaire à l'allaitement                                                                                                                                                           |
|                            | Gonadotrophine chorionique                  | Corps jaune de l'ovaire                                                                        | Entretien du corps jaune durant la grossesse                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Reins</b>               | Rénine (→ angiotensine)                     | Cortex surrénal (action de l'angiotensine activée par la rénine)                               | Stimulation de la sécrétion d'aldostérone                                                                                                                                                                                                                 |
|                            | Érythropoïétine                             | Moelle osseuse                                                                                 | Stimulation de la production d'érythrocytes                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Estomac</b>             | Gastrine                                    | Glandes exocrines et muscles lisses du tube digestif ;                                         | Contrôle de la motricité et des sécrétions digestives facilitant la digestion et l'absorption                                                                                                                                                             |
| <b>Duodenum</b>            | Secretin ; cholecystokinine                 | pancréas ; foie ; vésicule biliaire                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                            | Peptide insulino-trope dépendant du glucose | Pancréas endocrine                                                                             | Stimulation de la sécrétion d'insuline                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Foie</b>                | Somatomédines (IGF)                         | Os ; tissus mous                                                                               | Stimulation de la croissance                                                                                                                                                                                                                              |
|                            | Thrombopoïétine                             | Moelle osseuse                                                                                 | Stimulation de la production de plaquettes                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Peau</b>                | Vitamine D                                  | Intestin                                                                                       | Augmentation de l'absorption du calcium et du phosphate ingérés                                                                                                                                                                                           |
| <b>Thymus</b>              | Thymosine                                   | Lymphocytes T                                                                                  | Stimulation de la prolifération et de l'activité lymphocytes T                                                                                                                                                                                            |
| <b>Cœur</b>                | Peptide natriurétique auriculaire           | Tubule rénal                                                                                   | Inhibition de la réabsorption de Na <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                          |



## ÉPIPHYSE ET RYTHMES CIRCADIENS

L'épiphyse (glande pinéale) est une petite formation située au centre de l'encéphale (cf. ● figure 5-5, p. 115 et 17-1, p. 530) qui sécrète la mélatonine (à ne pas confondre avec le pigment qui fait foncer la peau, la mélanine). Bien qu'elle ait été découverte en 1959 ce n'est que récemment que ses nombreuses fonctions ont été élucidées. L'un de ses rôles les mieux connus est sa contribution à la synchronisation des rythmes circadiens endogènes avec le cycle lumière/obscurité. C'est par l'étude de ceux-ci que nous commençons avant de passer à l'exposé du rôle de la mélatonine dans ce domaine et à ses autres rôles.

### ■ Le noyau suprachiasmatique est l'horloge biologique maîtresse

Les sécrétions d'hormones ne sont pas les seules propriétés de l'organisme qui fluctuent de façon cyclique avec une période de vingt-quatre heures. Il y a dans l'espèce humaine des horloges biologiques pour d'autres fonctions de l'organisme comme la régulation de la température (cf. p. 518). L'horloge biologique maîtresse, qui est le « pacemaker » des rythmes circadiens, est le noyau suprachiasmatique (NSC) (du latin *supra*, au-dessus et du grec *khiasma*, croisement). Il est formé par un groupement de corps cellulaires situé dans l'hypothalamus au-dessus du chiasma optique là où une partie des fibres du nerf optique de chaque œil passent de l'autre côté (cf. p. 163 et ● figure 5-5, p. 115). Le rythme spontané de décharges des neurones du NSC est à l'origine de nombreux rythmes circadiens de l'organisme.

### PROTÉINES D'HORLOGE

Des chercheurs ont élucidé les mécanismes moléculaires responsables des oscillations circadiennes du NSC. Des gènes spontanément actifs dans le noyau des neurones du NSC codent la synthèse de protéines d'horloge dans le cytosol périmoléculaire. Au fur et à mesure de l'avancement de la journée ces protéines s'accumulent jusqu'à atteindre une masse critique ; elles sont alors transportées dans le noyau où elles bloquent la machinerie génétique responsable de leur production. Leur concentration diminue progressivement par suite de leur dégradation dans le noyau ce qui supprime leur influence inhibitrice sur la machinerie génétique responsable de leur synthèse. N'étant plus bloqués, les gènes recommencent à faire produire des protéines d'horloge et le cycle recommence. Le cycle dure environ un jour. La concentration fluctuante des protéines d'horloge cause celle des messages envoyés par le NSC ce qui en bout de chaîne cause les modifications cycliques au cours de la journée des organes effecteurs. Un exemple est la sécrétion diurne du cortisol (cf. ● figure 17-3, p. 531). Ainsi les rythmes circadiens sont liés aux fluctuations des protéines d'horloge qui exercent une rétroaction en boucle sur leur propre production. Le temps biologique interne est donc un mécanisme auto-entretenu inscrit dans les gènes des neurones du NSC.

### SYNCHRONISATION DES HORLOGES BIOLOGIQUES ET DES SIGNAUX DE L'ENVIRONNEMENT

Livrée à elle-même l'horloge biologique a une période un peu plus longue que celle du cycle de l'environnement. Sans aucun signal extérieur le cycle du NSC est en moyenne de 25 heures. La

durée du cycle est stable chez un sujet donné mais varie un peu d'un sujet à l'autre. Si l'horloge maîtresse ne s'ajustait pas constamment pour se synchroniser sur le monde extérieur, les rythmes circadiens cesseraient progressivement de coïncider avec le cycle lumière (période d'activité)/obscurité (période de repos). Le NSC doit se régler quotidiennement sur des signaux extérieurs afin que les rythmes biologiques de l'organisme soient synchronisés avec le niveau d'activité imposé par le monde extérieur. L'importance du maintien de l'accord entre les rythmes biologiques et l'environnement est bien connue de ceux qui ont l'expérience du décalage horaire (« jet lag »). Le NSC fonctionne conjointement avec l'épiphyse pour assurer la synchronisation des différents rythmes circadiens et du cycle jour/nuît de 24 heures.

### ■ La mélatonine contribue à maintenir la synchronisation des rythmes circadiens de l'organisme et du cycle lumière-obscurité

La modification quotidienne de l'intensité lumineuse est le principal signal de l'environnement responsable du réglage de l'horloge maîtresse. Des photorécepteurs rétiniens spécialisés distincts des cônes et des bâtonnets qui servent à la vision (cf. p. 106), captent le signal lumineux et transmettent l'information au SNC. Ceci est le principal moyen de synchronisation de l'horloge interne à la journée de vingt-quatre heures. Les yeux renseignent l'épiphyse sur la présence ou l'absence de lumière par l'intermédiaire d'une voie nerveuse distincte de celles qui sont responsables de la perception visuelle. La mélatonine est l'hormone de l'obscurité. Sa sécrétion est multipliée par 10 à l'obscurité nocturne et tombe très bas à la lumière du jour. Les fluctuations de la sécrétion de mélatonine contribuent à l'entraînement des rythmes biologiques par les signaux lumière-obscurité. D'autres effets possibles de la mélatonine sont les suivants :

- La mélatonine cause un sommeil naturel sans les effets secondaires des sédatifs hypnotiques.
- On pense que la mélatonine inhibe les hormones qui stimulent l'activité reproductrice. La sécrétion de mélatonine pourrait contribuer à la mise en route de la puberté.
- La mélatonine est probablement un antioxydant puissant, c'est-à-dire un moyen de défense contre les effets néfastes des radicaux libres. Les radicaux libres, qui sont des particules très instables manquant d'électrons, sont très réactifs et destructeurs. Ils sont incriminés dans de nombreuses affections chroniques comme la maladie coronaire (cf. p. 266) et le cancer et contribuent peut-être au vieillissement.
- Il y a des arguments en faveur du ralentissement des mécanismes du vieillissement par la mélatonine peut-être parce qu'elle éliminerait des radicaux libres ou par d'autres mécanismes.
- La mélatonine semble renforcer l'immunité et réduit l'atrophie progressive liée à l'âge du thymus source des lymphocytes T (cf. p. 335).



En raison des nombreux rôles attribués à la mélatonine, son administration dans de nombreuses affections est prometteuse. Toutefois il convient d'être prudent avant d'administrer de la mélatonine jusqu'à ce que son efficacité ait été démontrée. Cependant de nombreuses personnes se tournent vers la mélatonine en tant que supplément alimentaire échappant à la surveillance des agences



du médicament. Les deux principales causes d'automédication par la mélatonine sont le « jet lag » et les troubles du sommeil.

## HYPOTHALAMUS ET HYPOPHYSE

L'hypophyse, ou **glande pituitaire** est une petite glande endocrine située dans une loge osseuse à la base du crâne, immédiatement en dessous de l'hypothalamus (● figure 17-4). Elle est reliée à l'hypothalamus par une mince tige, la tige pituitaire, qui contient des fibres nerveuses et de petits vaisseaux sanguins. Elle est approximativement située à l'intersection des lignes passant par un doigt pointé entre les deux yeux et par un autre pointé sur l'une des oreilles.

### ■ L'hypophyse comporte un lobe antérieur et un lobe postérieur

L'hypophyse est faite de deux lobes distincts par leur anatomie et leur fonction, l'hypophyse **antérieure** (**antéhypophyse**) et l'hypophyse **postérieure**. L'hypophyse postérieure est faite de tissus nerveux et est aussi appelée **neurohypophyse**. L'hypophyse antérieure, par contre, est faite de cellules glandulaires et est aussi appelée **adénohypophyse** (du grec *adên*, glande). Les deux parties de l'hypophyse n'ont rien d'autre en commun que leur localisation.

Dans l'adénohypophyse de certaines espèces, il y a aussi un troisième lobe bien caractérisé qui n'existe pas dans l'espèce humaine, le **lobe intermédiaire**. Chez les vertébrés inférieurs ce lobe sécrète l'hormone **mélanotrope** (MSH) qui contrôle la colo-

ration cutanée en dispersant les granules contenant le pigment appelé **mélanine**. C'est en rendant la peau plus ou moins foncée que la MSH assure le camouflage de certains amphibiens, reptiles et poissons ce qui est vital pour eux.

Dans l'espèce humaine, une région de l'hypophyse antérieure, qui a constitué brièvement le lobe intermédiaire durant la vie fœtale, sécrète de faibles quantités de MSH. Celle-ci n'intervient pas dans les différences de la coloration de la peau entre les races et dans le bronzage quoique l'excès de MSH fasse foncer la peau. Par contre elle a un rôle entièrement différent puisqu'elle contribue au contrôle de la prise d'aliments (cf. p. 514). La MSH augmenterait l'excitabilité du système nerveux et jouerait un certain rôle dans la mémoire et l'apprentissage.

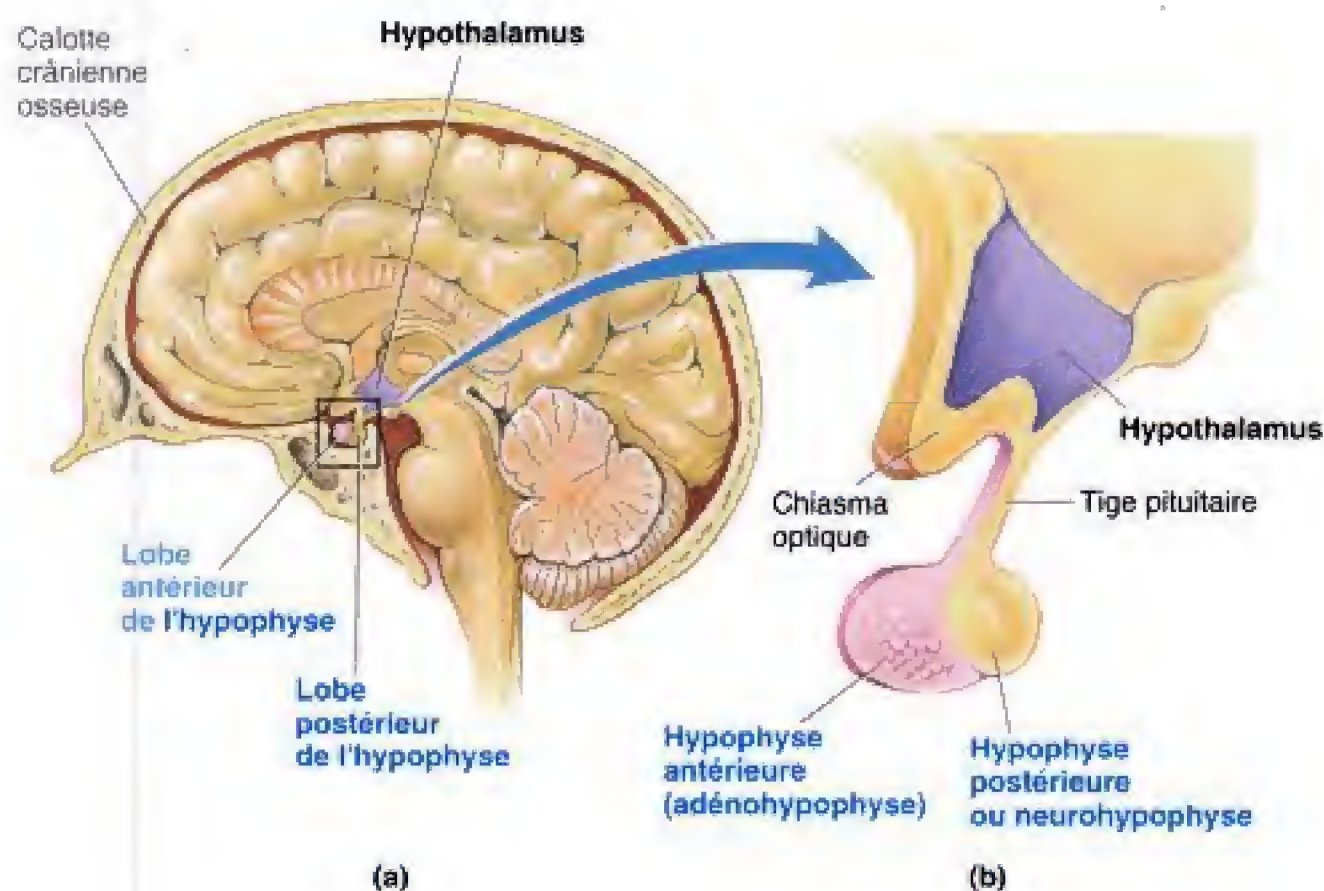
### ■ L'hypothalamus et l'hypophyse postérieure fonctionnent de façon synergique pour sécréter l'hormone antidiurétique et l'ocytocine

La libération d'hormones par l'hypophyse antérieure et l'hypophyse postérieure est contrôlée directement par l'hypothalamus mais de façon totalement différente. L'hypophyse postérieure est reliée à l'hypothalamus par une voie nerveuse tandis que l'hypophyse antérieure l'est par une voie vasculaire unique.

L'hypothalamus et l'hypophyse postérieure forment un système neurosécréteur constitué par des neurones sécréteurs qui forment deux noyaux bien définis dans l'hypothalamus, dont les axones descendent le long de la tige pituitaire et dont les terminaisons axonales sont au contact des capillaires sanguins de l'hypophyse postérieure (● figure 17-5). Tant du point de vue

#### ● FIGURE 17-4

Anatomie de l'hypophyse. a) rapports entre l'hypophyse, l'hypothalamus et le reste du cerveau.  
b) Vue agrandie de l'hypophyse et de ses rapports avec l'hypothalamus.





## Les hormones stimulantes ou inhibitrices de l'hypothalamus contribuent à la sécrétion des hormones antéhypophysaires

Aucune hormone antéhypophysaire n'est sécrétée à débit constant. Les systèmes de contrôle, qui sont particuliers à chacune d'entre elles, ont cependant des caractères communs dont les deux plus importants sont : 1) l'effet des hormones hypothalamiques et 2) la rétroaction exercée par les hormones sécrétées par les glandes endocrines périphériques correspondantes.

L'antéhypophyse, qui produit des hormones dont dépend la sécrétion de différentes glandes endocrines périphériques a été longtemps considérée comme le chef d'orchestre. On sait maintenant que la production et la sécrétion de chacune des hormones antéhypophysaires dépendent en grande partie de neurohormones produites par l'hypothalamus dont la sécrétion est fonction d'une variété de stimuli nerveux et hormonaux agissant sur les cellules neurosécrétrices hypothalamiques.

### RÔLE DES HORMONES STIMULANTES ET INHIBITRICES DE L'HYPOTHALAMUS

La sécrétion de chaque hormone antéhypophysaire est stimulée ou inhibée par au moins l'une des sept hormones hypophysiotropes connues de l'hypothalamus (▲ tableau 17-2). Selon leur effet ces hormones stimulent ou inhibent la sécrétion de l'hormone antéhypophysaire correspondante d'où leur nom collectif de libérines ou d'inhibines, respectivement. Par exemple la thyroéolibérine (TRH) stimule la production de TSH (hormone thy-

▲ TABLEAU 17-2

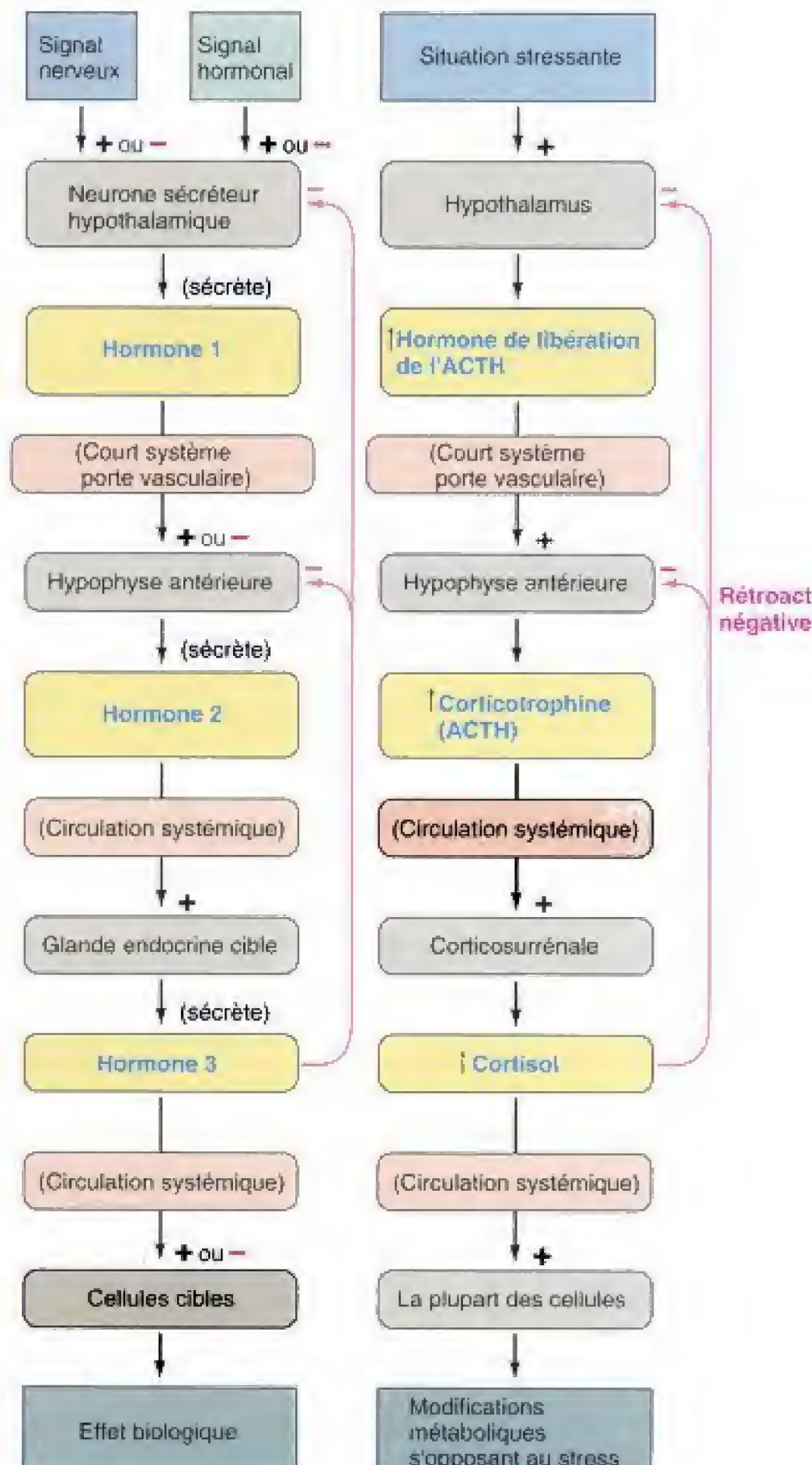
Principales hormones de libération ou d'inhibition de la sécrétion des hormones antéhypophysaires

| HORMONE                                                    | EFFETS SUR L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE                                          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Libérine de l'hormone thyroéotrope (thyroéolibérine) (TRH) | Stimulation de la libération d'hormone thyroéotrope (TSH) et de prolactine |
| Libérine de l'hormone corticotrope (corticolibérine) (CRH) | Stimulation de la sécrétion d'hormone corticotrope (ACTH)                  |
| Libérine des hormones gonadotropes (gonadolibérine) (GnRH) | Stimulation de la sécrétion des hormones gonadotropes (FSH, LH)            |
| Libérine de l'hormone somatotrope (Somatocrinine) (GHRH)   | Stimulation de la sécrétion d'hormone somatotrope (STH, GH)                |
| Inhibine de l'hormone somatotrope (somatostatine) (GHIH)   | Inhibition de la sécrétion de STH et de TSH                                |
| Libérine de la prolactine (PRF)                            | Stimulation de la sécrétion de prolactine                                  |
| Inhibine de la prolactine (PIF)                            | Inhibition de la sécrétion de prolactine                                   |

réotrope) par l'antéhypophyse. Autre exemple l'inhibine de la prolactine (PIH) s'oppose à la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse. Il faut retenir qu'une hormone hypophysiotrope appartient dans la plupart des cas à une chaîne de commande-

● FIGURE 17-7

Chaîne de commandement des sécrétions endocrines dépendant du système hypothalamo-hypophysaire L'hormone hypothalamique (hormone 1) contrôle la production de la stimuline hypophysaire (hormone 2). Celle-ci contrôle la production d'hormone par la glande endocrine cible (hormone 3), hormone qui cause l'effet biologique. La voie de production du cortisol est exemplaire.





ment ayant trois niveaux (● figure 17-7) : l'hormone hypothalamique hypophysiotrope (*hormone N° 1*) contrôle la production de l'hormone trophique hypophysaire (*hormone N° 2*) qui, à son tour stimule la production de la glande endocrine cible (*hormone N° 3*) responsable de l'effet physiologique final.

On a longtemps pensé qu'il y avait une correspondance univoque entre une hormone hypothalamique et une hormone antéhypophysaire. En réalité une hormone hypothalamique peut avoir plus d'un seul effet si bien que son nom est le reflet du rôle qui lui a été attribué en premier. De plus, une même hormone antéhypophysaire peut être sous la dépendance de plusieurs hormones hypophysiotropes. C'est le cas, par exemple de l'hormone somatotrope soumise à l'influence d'une libérine (GHRH) et d'une inhibine (GHIH) aussi connue sous le nom de *somatostatine*.

### RÔLE DU SYSTÈME PORTE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

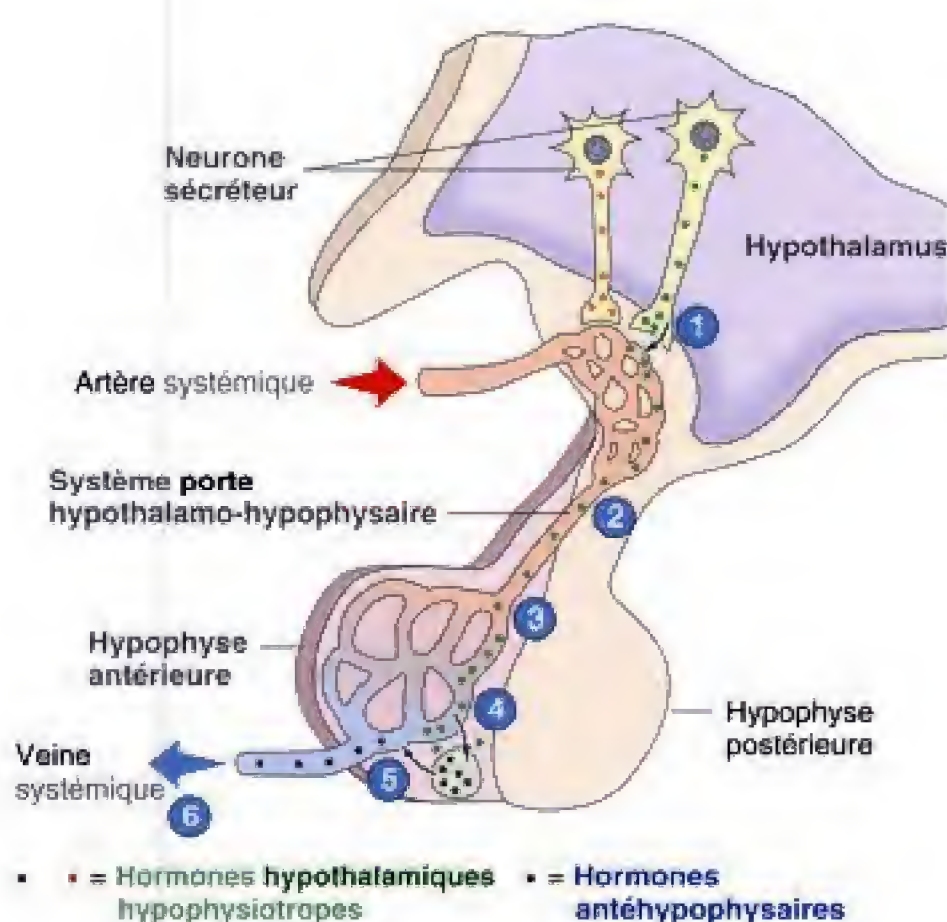
Les hormones hypophysiotropes de l'hypothalamus atteignent l'hypophyse antérieure par un système vasculaire particulier. Tandis qu'il y a une connexion nerveuse entre l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure, la liaison anatomique et fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse est réalisée par une

connexion particulière entre deux réseaux capillaires, le **système porte hypothalamo-hypophysaire**. Un système porte a ceci de particulier que le sang sortant d'un réseau capillaire gagne un second réseau capillaire par l'intermédiaire d'un vaisseau qui les réunit. Le plus connu est le système porte hépatique par lequel le sang des capillaires intestinaux gagne le foie où sont pris en charge les nutriments absorbés (cf. p. 489). Bien que beaucoup plus petit, le système porte hypothalamo-hypophysaire est tout aussi important ; il est un maillon crucial de la liaison entre le cerveau et une grande partie du système endocrine. Il est constitué par un réseau de capillaires situés dans l'hypothalamus qui confluent pour former de fins vaisseaux portes qui suivent la tige pituitaire jusqu'à l'hypophyse antérieure où ils se ramifient pour former l'essentiel du réseau capillaire de celle-ci d'où le sang gagne le réseau veineux systémique (● figure 17-8).

Il faut bien comprendre que presque tout le sang qui irrigue l'antéhypophyse a traversé auparavant l'hypothalamus. Étant donné qu'il y a échange de matière entre le sang et les tissus voisins à travers la paroi des capillaires, les inhibines et les libérines entrent dans les capillaires hypothalamiques et sont apportées à forte concentration et quasi instantanément à l'antéhypophyse sans passer par la circulation systémique. Si un tel

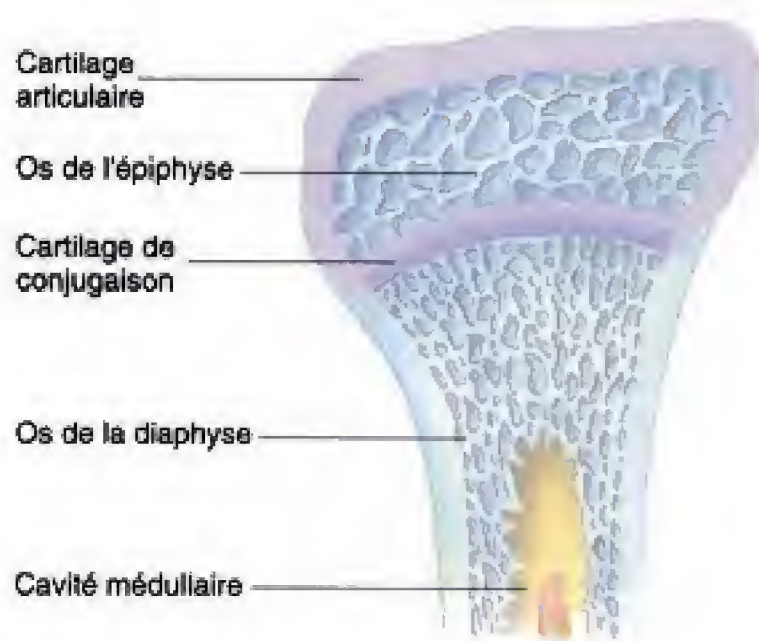
### ● FIGURE 17-8

Liaison vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure



- 1 Les hormones hypophysiotropes (libérines et inhibines) produites par des neurones de l'hypothalamus passent dans les capillaires de l'hypothalamus.
- 2 Ces capillaires confluent pour former le vaisseau porte hypothalamo-hypophysaire qui suit la tige pituitaire jusqu'à l'hypophyse antérieure.
- 3 Il donne naissance aux capillaires de l'hypophyse antérieure.
- 4 Les hormones hypophysiotropes passent dans le sang des capillaires de l'hypophyse antérieure et tiennent sous leur dépendance la libération des hormones de celle-ci.
- 5 En cas de stimulation par la libérine hypothalamique, l'hormone de l'hypophyse antérieure correspondante est sécrétée dans les capillaires de celle-ci.
- 6 Les capillaires de l'hypophyse antérieure confluent pour donner naissance à une veine par laquelle les hormones de l'hypophyse antérieure gagnent la circulation systémique qui les distribue dans tout l'organisme.





● FIGURE 17-9

Structure des os longs

devient calcifiée. Les ostéoblastes emprisonnés dans la matrice calcifiée ne meurent pas car ils reçoivent des nutriments par de petits canaux formés par la matrice de l'os autour de leurs prolongements. Une fois l'os formé, il est parcouru par un réseau de fins canaux qui rayonnent autour de chaque ostéoblaste et servent à l'approvisionnement de ceux-ci et à l'enlèvement de leurs déchets. Les ostéoblastes sont devenus des ostéocytes qui ne produisent plus de tissu osseux dans la cavité où ils sont emprisonnés. Ils interviennent toutefois dans les échanges de calcium entre l'os et le sang qui sont contrôlés par l'hormone parathyroïde (comme cela sera expliqué plus loin dans ce chapitre) et non pas par STH.

### STH PROMEUT LA CROISSANCE DES OS

L'hormone somatotrope stimule l'épaississement et l'allongement de l'os. Elle stimule l'activité des ostéoblastes et la prolifération des cellules du cartilage de conjugaison. Elle stimule l'allongement de l'os tant qu'il y a du cartilage de conjugaison. À la fin de l'adolescence, celui-ci devient complètement ossifié sous l'influence des hormones sexuelles de sorte que l'os ne peut plus s'allonger bien qu'il y ait toujours de l'hormone somatotrope. La taille est devenue définitive.

### ■ L'hormone somatotrope exerce ses effets sur la croissance indirectement en stimulant les somatomédines

L'hormone somatotrope n'agit pas elle-même sur les cellules-cibles pour stimuler la croissance (augmentation des divisions

cellulaires et de la synthèse de protéines, croissance des os). Ces effets sont dus à des médiateurs peptidiques, les **somatomédines** aussi connues sous le nom de **facteurs de croissance de type insuline** (« Insuline like Growth Factor », IGF) dont la structure et la fonction sont semblables à celles de l'insuline, d'où leur nom.

La synthèse d'IGF est stimulée par la STH. Le principal site de production des IGFs circulantes est le foie qui les sécrète dans le sang par suite de la stimulation par la STH. Cependant la production d'IGF a lieu aussi dans d'autres tissus mais dans ce cas ils ne sont pas libérés dans le sang et ils agissent probablement comme des médiateurs paracrines d'action locale (cf. p. 93) sur les cellules-cibles, tout au moins en ce qui concerne certains des effets de la STH. Un tel mécanisme est compatible avec l'observation que la concentration d'hormone somatotrope dans le sang n'est pas plus forte et que celle des somatomédines est plus basse dans l'enfance qu'à l'âge adulte, alors même que la croissance est très rapide notamment dans la première enfance. Il est donc possible que la production locale de somatomédines dans les tissus-cibles soit plus importante que celle de la somatomédine circulante durant cette période de l'existence.

La production d'IGF dépend d'autres facteurs que STH comme l'état nutritionnel, l'âge et des facteurs tissulaires spécifiques. Par exemple, les gonadotrophines stimulent la production d'IGF dans les organes reproducteurs, testicule masculin, ovaires et utérus féminins. Le contrôle de la sécrétion d'IGF est complexe et dépend de divers facteurs systémiques et locaux.

### ■ La sécrétion d'hormone somatotrope est contrôlée par deux hormones hypothalamiques

Le contrôle de la sécrétion de STH est complexe et deux hormones hypothalamiques hypophysiotropes ont un rôle primordial.

#### STIMULINE ET INHIBINE DE LA STH

Deux hormones hypothalamiques interviennent dans le contrôle de la sécrétion de STH, l'hormone de libération (ou somatostatine) (GHRH pour « Growth Hormone Releasing Factor ») et celle de l'inhibition (GHIH pour « Growth Hormone Inhibiting Factor », ou somatostatine) de l'hormone somatotrope (● figure 17-10). (Ne pas confondre *hormone somatotrope*, l'hormone de croissance, *somatomédine*, l'hormone hépatique responsable des effets cellulaires de STH et *somatostatine* qui inhibe la sécrétion de STH). Tout facteur augmentant la sécrétion de la STH pourrait en théorie le faire en stimulant la production de GHRH ou en réduisant celle de GHIH, mais l'on ne sait pas lequel de ces deux mécanismes est en jeu dans chaque situation particulière.

La sécrétion d'hormone somatotrope est soumise, comme celle d'autres hormones antéhypophysaires, à un rétrocontrôle négatif ; cette sécrétion est inhibée par l'hormone somatotrope elle-même et par la somatomédine circulante.

#### FACTEURS INFLUENÇANT LA SÉCRÉTION DE STH

Un grand nombre de facteurs modifient la sécrétion de STH par leur action sur l'hypothalamus. Il y a un rythme circadien de cette hormone. Sa concentration dans le sang est basse et assez stable pendant la majeure partie de la journée et augmente fortement une heure après le début du sommeil profond (elle est





Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.

#### ● FIGURE 17-11

Exemples des effets sur la croissance d'anomalies de la sécrétion d'hormones somatotrope. Le sujet de gauche est atteint de nanisme hypophysaire lié à l'insuffisance de production de STH durant l'enfance. L'homme situé au centre est atteint de gigantisme causé par la production excessive de STH durant l'enfance. La femme de droite est de taille normale.

### DÉFICIT EN HORMONE SOMATOTROPE

Le déficit en STH peut être dû à une anomalie antéhypophysaire (défaut de sécrétion de STH) ou à une anomalie de l'hypothalamus (manque de GHRH). Chez l'enfant ceci est cause de nanisme dont le trait essentiel est la croissance insuffisante du squelette (● figure 17-11). Moins évidents sont l'insuffisance du développement musculaire, signe du ralentissement de la synthèse des protéines, et l'excès de tissu adipeux sous-cutané dû à la moindre mobilisation des graisses. Il s'agit d'un nanisme harmonieux sans difformités.

Le déficit en STH chez l'adulte dont la croissance est achevée cause relativement peu de désordres. Il y a une certaine tendance à la diminution de la force musculaire (déficit en protéines musculaires) et de la densité osseuse (activité réduite de remo-

delage osseux par les ostéoblastes). En plus STH est importante pour la conservation de la masse musculaire et de la performance cardiaque chez l'adulte de sorte que le risque d'insuffisance cardiaque est accru en cas de déficit en STH (Pour en savoir plus sur les traitements par STH, voir l'encadré ► En plus de l'essentiel).

### EXCÈS D'HORMONE SOMATOTROPE

L'hypersécrétion de STH est due, le plus souvent, à une tumeur des cellules de l'antéhypophyse spécialisées dans sa sécrétion. Les symptômes dépendent de l'âge auquel débute l'hypersécrétion. Si celle-ci commence dans l'enfance, avant la soudure des cartilages de conjugaison, la principale manifestation est la croissance rapide et harmonieuse, ou gigantisme (● figure 17-11). En l'absence de traitement, ablation de la tumeur ou administration de médicaments bloquant l'effet de l'hormone somatotrope, la taille peut atteindre 2,40 m. Les tissus mous croissant en proportion, il s'agit d'un gigantisme harmonieux.

Si l'hypersécrétion d'hormone somatotrope commence après l'adolescence, après la soudure des cartilages de conjugaison, la taille ne peut pas augmenter. Mais les os deviennent plus épais et les tissus mous, notamment le tissu conjonctif et le tissu cutané prolifèrent. Cette croissance disproportionnée produit des déformations connues sous le nom d'acromégalie (du grec *akros*, qui est à l'extrémité, et *megalos*, grand). L'épaississement osseux est surtout apparent à la face et aux extrémités. Les traits du visage sont accentués avec saillie excessive des pommettes et des maxillaires (● figure 17-12). Les pieds et les mains grandissent, les doigts et les orteils grossissent. Des troubles nerveux périphériques ne sont pas rares du fait de la compression de nerfs causée par le développement excessif de tissu osseux ou conjonctif.

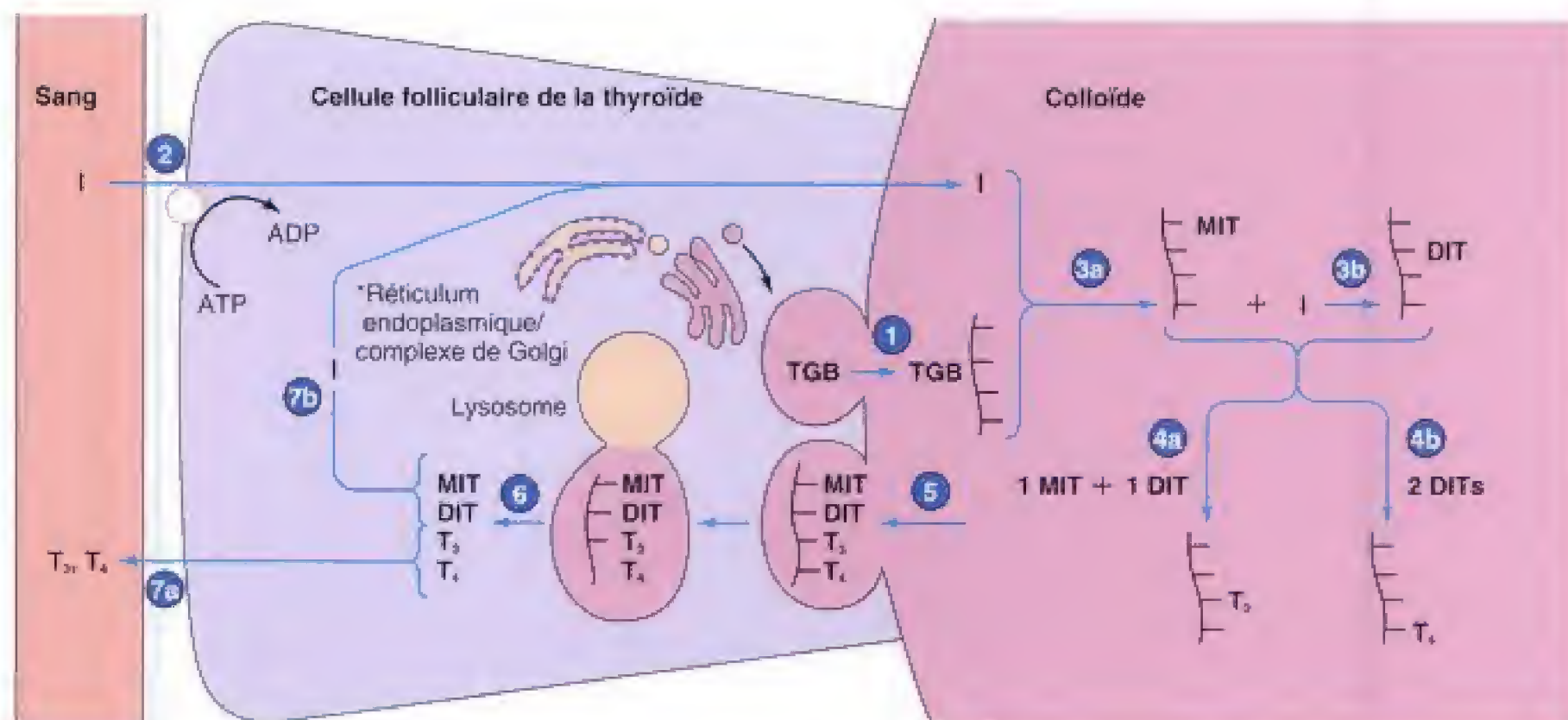
#### ● FIGURE 17-12

Progression de l'acromégalie. Dans cette série de photographies allant de l'enfance à l'âge adulte, on remarque que l'arcade sourcilière, les joues et les mâchoires deviennent progressivement plus saillantes du fait de l'épaississement concomitant des os et de la peau dû à la sécrétion excessive de STH.



Deas Warchek/www.acromegallysupport.com





TGB = Thyroglobuline  
I = iode  
MIT = Monoiodotyrosine

DIT = Diiodotyrosine  
T3 = Triiodothyronine  
T4 = Tétraiodothyronine

\* Les organites ne sont pas reproduits à l'échelle. Le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi sont trop petits.

- 1 La thyroglobuline (TGB) produite par les cellules folliculaires gagne la substance colloïde par exocytose.
- 2 L'iode est transporté activement du sang à l'intérieur des cellules folliculaires.
- 3a La liaison d'un atome d'iode à la tyrosine de la TGB forme la monoiodotyrosine (MIT).
- 3b Et celle de deux atomes forme la diiodotyrosine (DIT).
- 4a Le couplage de deux DIT donne la tétraiodothyronine  $T_4$ .
- 4b Et celui d'une DIT et d'une MIT donne la triiodothyronine  $T_3$ .
- 5 En cas de stimulation appropriée, les cellules folliculaires captent par phagocytose une portion de colloïde contenant de la TGB.
- 6 Les lysosomes attaquent la vésicule de phagocytose et détachent de la TGB les tyrosines iodées.
- 7a  $T_3$  et  $T_4$  diffusent dans le sang.
- 7b L'iode est détaché des MIT and DIT et l'iode libre est réutilisé pour la synthèse d'hormone.

#### ● FIGURE 17-14

Synthèse, stockage et sécrétion de l'hormone thyroïde

roïde contenant quatre atomes d'iode (étape 4b). Il n'y a pas de couplage de deux molécules de MIT.

Les produits de ces réactions chimiques restent liés à la thyroglobuline dans laquelle ils sont stockés jusqu'à ce qu'ils en soient détachés pour être sécrétés. Les réserves estimées d'hormone thyroïde sont suffisantes pour faire face durant plusieurs mois aux besoins de l'organisme.

#### ■ Les cellules folliculaires phagocytent le colloïde chargé de thyroglobuline pour sécréter l'hormone thyroïde

La libération d'hormone thyroïde dans le sang est un processus complexe pour deux raisons. Premièrement,  $T_4$  et  $T_3$  font tou-

jours partie de la thyroglobuline avant d'être sécrétés. Deuxièmement, ces hormones sont stockées dans un site extracellulaire, la cavité folliculaire ; elles doivent donc traverser les cellules folliculaires avant de pouvoir passer dans le sang des capillaires qui sont situés dans le tissu interstitiel.

La sécrétion de l'hormone thyroïde comporte schématiquement la capture par les cellules folliculaires d'un petit peu de colloïde, la dégradation de la thyroglobuline avec libération de  $T_4$  et de  $T_3$  et l'expulsion vers le sang de celles-ci. Sous l'effet d'un stimulus adéquat les cellules folliculaires internalisent un petit peu de thyroglobuline par phagocytose d'un fragment de colloïde (étape 5, ● figure 17-14). Dans la cellule, la membrane de la vésicule de phagocytose contenant du colloïde fusionne avec des lysosomes dont les enzymes libèrent les hormones actives,  $T_3$  et



T<sub>4</sub>, ainsi que les iodotyrosines inactives, MIT et DIT (étape 6). T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>, qui sont très liposolubles, traversent librement la membrane externe des cellules folliculaires pour gagner le sang (étape 7a).

Les MIT et DIT n'ont pas de rôle endocrine. L'iode en est détaché rapidement par un enzyme spécialisé des cellules folliculaires. L'iode ainsi libéré est recyclé et sert à la synthèse de nouvelles molécules d'hormone (étape 7b). Cet enzyme extrêmement spécifique détache uniquement l'iode des iodotyrosines inactives et n'a aucune action sur celui de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> utiles.

### ■ La majorité de la T<sub>4</sub> sécrétée est convertie en T<sub>3</sub> ailleurs que dans la thyroïde

T<sub>4</sub> constitue environ 90 % des hormones sécrétées par la thyroïde, or son activité biologique est environ quatre fois moindre que celle de T<sub>3</sub>. La plupart de la T<sub>4</sub> sécrétée est convertie en T<sub>3</sub>, c'est-à-dire activée par soustraction d'un atome d'iode surtout dans le foie et les reins. Environ 80 % de la T<sub>3</sub> circulante provient de l'activation de la T<sub>4</sub> sécrétée. Ainsi, bien que la thyroïde sécrète surtout de la T<sub>4</sub>, c'est T<sub>3</sub> qui est la forme active de l'hormone dans les cellules-cibles.

### ■ L'hormone thyroïde est le principal facteur déterminant le métabolisme de base et a aussi d'autres effets

Pratiquement chaque tissu de l'organisme est influencé directement ou indirectement par l'hormone thyroïde. Les effets de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> peuvent être groupés en plusieurs catégories qui se recoupent plus ou moins.

#### EFFET SUR L'ACTIVITÉ MÉTABOLIQUE ET LA PRODUCTION DE CHALEUR

L'hormone thyroïde augmente le métabolisme de base qui est le régime de croisière du métabolisme (cf. p. 512). C'est le principal facteur déterminant la consommation d'O<sub>2</sub> et la dépense d'énergie au repos.

L'effet calorigénique (producteur de chaleur) est étroitement lié à l'effet de l'hormone thyroïde sur le métabolisme car l'augmentation de celui-ci va de pair avec celle de la production de chaleur.

#### EFFET SYMPATHOMIMÉTIQUE

Toute action semblable à l'une de celles causées par le système nerveux sympathique est qualifiée d'effet sympathomimétique. L'hormone thyroïde augmente la réponse des cellules cibles aux catécholamines, noradrénaline des neurones postganglionnaires du système nerveux sympathique et adrénaline produite par la médullosurrénale. L'hormone thyroïde exerce cet effet par le biais de l'augmentation du nombre de récepteurs spécifiques des catécholamines des cellules-cibles. Beaucoup des symptômes liés à la sécrétion excessive d'hormone thyroïde sont semblables à ceux qui accompagnent l'activation du système sympathique.

#### EFFET SUR LE CŒUR

L'hormone thyroïde renforce l'effet des catécholamines sur le cœur ; elle accélère le cœur et stimule sa force de contraction d'où l'augmentation du débit cardiaque.

#### EFFETS SUR LA CROISSANCE ET SUR LE SYSTÈME NERVEUX

L'hormone thyroïde est indispensable à la croissance normale en raison de son effet sur l'hormone somatotrope. Non seulement l'hormone thyroïde stimule la sécrétion de STH mais aussi elle favorise l'action de celle-ci (ou des somatomédines) sur la croissance du squelette et la synthèse de protéines. La croissance est arrêtée chez les enfants souffrant d'insuffisance thyroïde, un effet réversible par l'administration d'hormone de remplacement. À la différence de STH, l'hormone thyroïde ne cause pas une croissance excessive.

L'hormone thyroïde a un rôle crucial dans le développement normal du système nerveux, du système nerveux central surtout. Le développement est fortement perturbé si l'insuffisance thyroïde existe dès la naissance. L'hormone thyroïde est aussi importante pour le fonctionnement normal du SNC de l'adulte.

### ■ La sécrétion d'hormone thyroïde dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hormone thyroïdienne (TSH), hormone trophique de la thyroïde sécrétée par l'antéhypophyse, est le principal facteur dont dépend la sécrétion d'hormone thyroïde (● figure 17-15). Quasiment chacune des étapes de la synthèse et de la libération de l'hormone thyroïde est stimulée par la TSH.

Outre qu'elle stimule la production d'hormone thyroïde, TSH est responsable du maintien en bon état de la glande thyroïde. En l'absence de TSH, la thyroïde s'atrophie (son volume diminue) et sécrète très peu d'hormone. À l'inverse, elle s'hypertrophie (la taille de chaque cellule folliculaire augmente) et s'hyperplasia (le nombre des cellules folliculaires augmente) en cas de stimulation excessive par la TSH.

La thyroïdolibérine (TRH) hypothalamique (hormone de libération de TSH) stimule la production de TSH par l'antéhypophyse tandis que l'hormone thyroïde exerce une rétroaction négative qui la réduit. De même que les autres rétroactions négatives, celle-ci tend à stabiliser la production d'hormone thyroïde.

À la différence de la plupart des autres hormones, il n'y a pas chez l'adulte de variations brusques et importantes de la sécrétion de l'hormone thyroïde. Le seul facteur bien identifié d'augmentation de la production de TRH et, par conséquent, de TSH et d'hormone thyroïde, est l'exposition au froid chez les nouveau-nés chez qui ceci est un mécanisme d'adaptation essentiel. La très forte augmentation de l'hormone thyroïde, qui stimule la production de chaleur, contribue probablement au maintien de la température de l'organisme au moment de la naissance quand le nouveau-né passe de l'environnement maternel chaud à un environnement aérien plus froid. Une réponse semblable de la TSH à l'exposition au froid n'a pas lieu chez l'adulte alors qu'elle aurait une signification physiologique et qu'elle existe dans de nombreuses espèces animales (ceci est peut-être lié à l'absence quasi complète chez l'adulte humain de dépôts de graisse brune, la variété de tissu adipeux spécialisée dans la production de chaleur, NdT).

Différents facteurs stressants inhibent la sécrétion de TSH et d'hormone thyroïde, probablement par suite de messages nerveux reçus par l'hypothalamus. La signification physiologique de cette observation est conjecturale.



tion de  $\text{Na}^+$  favorisée par l'aldostérone cause la rétention d' $\text{H}_2\text{O}$  par osmose d'où l'augmentation du volume du LEC ce qui est important dans la régulation à long terme de la pression artérielle.

Les minéralocorticoïdes sont *nécessaires à la survie*. Sans aldostérone la mort survient par suite du choc circulatoire dû à la diminution importante du volume du plasma liée à la perte de  $\text{Na}^+$  et de l'eau que celui-ci retient. Si certains déficits hormonaux peuvent causer la mort prématurée, aucun d'entre eux n'est aussi rapidement mortel que le manque de minéralocorticoïdes.

La sécrétion d'aldostérone est accrue 1) en cas d'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone sous l'influence de la déplétion en  $\text{Na}^+$  ou de la chute de la pression artérielle et 2) en cas de stimulation directe de la corticosurrénale par l'augmentation de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le plasma (cf. ● figure 13-15 p. 423). Contrairement aux glucocorticoïdes l'hormone corticotrope ACTH ne stimule pas la production d'aldostérone qui ne dépend donc pas de l'hypophyse antérieure.

### ■ Les glucocorticoïdes ont des effets métaboliques et ont un rôle important dans la réponse de l'organisme aux situations stressantes

Le cortisol, qui est le principal glucocorticoïde, a un rôle important dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides ; il a un effet permissif pour d'autres hormones et il aide à résister au stress.

#### EFFETS MÉTABOLIQUES

Globalement, l'effet du cortisol est d'augmenter la concentration de glucose dans le sang au détriment des réserves de lipides et des protéines. Plus particulièrement les effets du cortisol sont les suivants :

- Il stimule la **néoglucogenèse** (du grec *neos*, nouveau et *genesis*, production) qui est la production dans le foie d'un glucide, le glycogène, à partir de matériaux autres que des glucides, notamment des acides aminés. Entre les repas ou durant le jeûne, quand il n'y a pas d'absorption de nutriments capables d'être utilisés ou stockés, le glycogène du foie diminue au fur et à mesure qu'il libère le glucose qui passe dans le sang. La néoglucogenèse est primordiale pour la reconstitution du stock hépatique de glycogène et, par conséquent, pour le maintien de la concentration normale de glucose dans le sang entre les repas. Cette concentration doit rester suffisante car le cerveau peut uniquement utiliser le glucose comme substrat de son métabolisme et ne contient pas de stock de glycogène qui pourrait lui en fournir.
- Il inhibe l'entrée et l'utilisation du glucose dans de nombreux tissus, mais pas dans le cerveau ; ceci contribue avec la néoglucogenèse à l'augmentation du glucose dans le sang et favorise l'approvisionnement du cerveau en glucose qui lui est absolument nécessaire.
- Il stimule la dégradation des protéines dans beaucoup de tissus notamment les muscles. Le clivage d'une partie des protéines musculaires en leurs acides aminés constitutifs cause la montée de la concentration de ceux-ci dans le sang. Ces acides aminés mobilisés sont disponibles notamment pour la néoglucogenèse et là où ils sont nécessaires par exemple pour la réparation tissulaire ou la synthèse de nouvelles structures cellulaires.

- Il favorise la lipolyse (du grec *lipos*, graisse et *lisis*, dissolution) qui est le clivage des lipides stockés dans le tissu adipeux aboutissant à la libération d'acides gras libres dans le sang. Ceux-ci sont des combustibles énergétiques alternatifs pour les tissus qui peuvent les utiliser à la place du glucose qui est ainsi économisé pour le cerveau.

#### EFFETS PERMISSIFS


Les effets permissifs (cf. p. 532) du cortisol sont très importants notamment pour l'effet vasoconstricteur des catécholamines. Le manque de cortisol réduit cet effet vasoconstricteur et favorise la survenue du choc circulatoire.

#### RÔLE DANS LA RÉPONSE AUX SITUATIONS STRESSANTES

C'est un rôle essentiel du cortisol. Le **stress** est un ensemble de réponses non spécifiques de l'organisme à une situation telle que les mécanismes de défense de l'homéostasie sont dépassés ou risquent de l'être. Contrairement à l'usage courant, le mot *stress* s'applique à l'état causé par un *facteur stressant* qui est le facteur ou l'agent responsable du stress. Toute une gamme de stimuli nocifs peut être à l'origine du stress : facteurs *physiques* (traumatisme, intervention chirurgicale, exposition au froid ou au chaud), *chimiques* (manque d'oxygène, déséquilibre acido-basique), *physiologiques* (exercice vigoureux, douleur, hémorragie) et *psychosociaux* (anxiété, peur, conflits personnels...). Tout stress, quelle qu'en soit la cause, entraîne l'augmentation de la sécrétion de cortisol.

Le rôle de celui-ci dans la réponse aux situations stressantes est imparfaitement connu. L'explication qui suit est plausible. Un homme primitif et un animal blessés ou confrontés à une situation menaçante doivent se passer de nourriture faute de pouvoir s'en procurer. Les effets métaboliques du cortisol, réduction des stocks de lipides, accroissement de ceux de glycogène hépatique et augmentation du glucose sanguin, protégeraient le cerveau pendant la période de malnutrition forcée. En outre les acides aminés libérés pourraient être utilisés pour les réparations tissulaires nécessaires en cas de blessure. Le pool de glucose, d'acides aminés et d'acides gras est donc disponible en cas de nécessité.

#### EFFETS ANTIINFLAMMATOIRES ET IMMUNOSUPPRESSEURS

 En cas d'administration de cortisol ou d'analogues de celui-ci à des doses telles que la concentration de glucocorticoïdes soit supérieure à sa valeur normale (*doses supraphysiologiques ou pharmacologiques*), tous les effets métaboliques sont accentués et, en outre, des effets secondaires ont lieu. Les plus importants sont les effets antiinflammatoires et immunosuppresseurs. Des glucocorticoïdes de synthèse ont été développés qui augmentent ces effets et réduisent les effets métaboliques.

L'administration de fortes doses de glucocorticoïdes inhibe pratiquement toutes les étapes de la réponse inflammatoire d'où l'emploi de ces médicaments dans des affections dans lesquelles l'inflammation aboutit à des dégâts tissulaires comme la polyarthrite rhumatoïdale. Comme les glucocorticoïdes s'opposent à toutes les étapes du processus inflammatoire, par exemple en mettant « sur la touche » des lymphocytes qui sécrètent les anticorps ou détruisent les cellules étrangères, ils sont très utilisés pour le traitement des maladies allergiques et la prévention du rejet d'un organe transplanté.



Un traitement par de tels stéroïdes doit être employé à bon escient et à dose raisonnable ; ceci pour plusieurs raisons. Premièrement, parce qu'ils réduisent les réponses anti-inflammatoires et immunologiques normales, ils réduisent la capacité de défense contre les infections. Deuxièmement, employés à dose pharmacologique (c'est-à-dire supérieure aux quantités normalement produites) de façon prolongée, ils ont, en plus de leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, des effets secondaires indésirables parmi lesquels l'apparition d'ulcère gastroduodénal, de diabète, d'hypertension artérielle, d'atrophie cutanée caractérisée par l'apparition de vergetures (petites raies rougeâtres dues à l'atrophie du tissu élastique) et de faiblesse musculaire (véritable myopathie (maladie du muscle) cortisonique dans certains cas). Troisièmement, la forte concentration de glucocorticoïdes exogènes exerce une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire de sorte que la sécrétion d'ACTH est supprimée ou fortement réduite. Ceci entraîne l'atrophie des corticosurrénales qui peut être irréversible entraînant alors l'incapacité de l'organisme à produire son propre cortisol.

### ■ La sécrétion de cortisol dépend directement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal

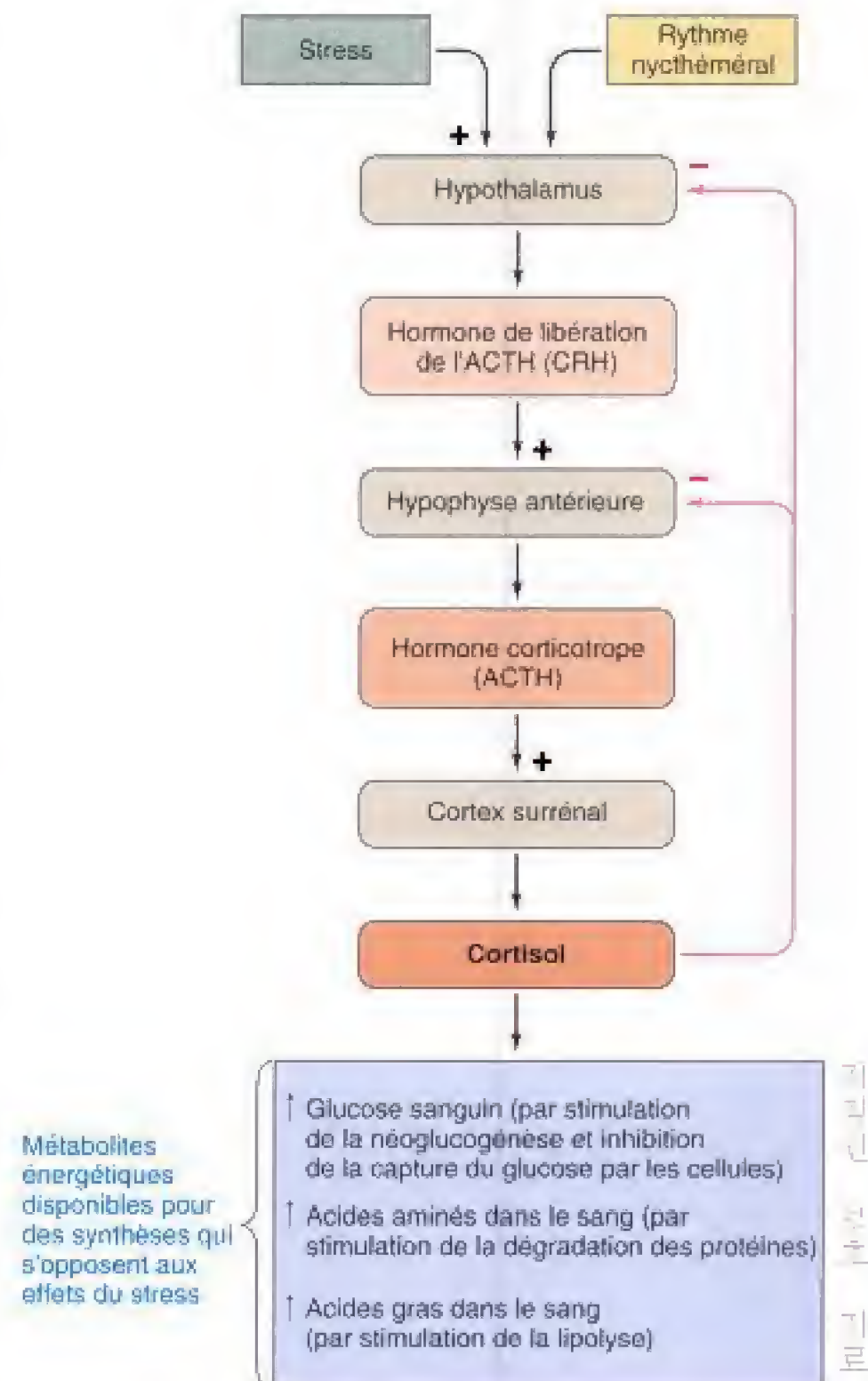
La sécrétion de cortisol est l'objet d'un rétrocontrôle négatif incluant l'hypothalamus et l'antéhypophyse (● figure 17-20). L'hormone corticotrope (ACTH) de l'antéhypophyse stimule la sécrétion de cortisol par le cortex surrénal. L'ACTH provient d'un précurseur qui est une grosse molécule, la pro-opiomélanocortine, produite par le réticulum endoplasmique des cellules sécrétrices d'ACTH de l'antéhypophyse. Cette grosse molécule est clivée, avant toute sécrétion, en plusieurs peptides actifs, notamment l'hormone mélanotrope (MSH) et une substance endogène du type de la morphine, la  $\beta$ -endorphine (cf. p. 150). La signification de multiples produits de sécrétion issus d'un unique précurseur sera envisagée plus loin.

La sécrétion des cellules productrices d'ACTH est commandée par la libérine de cette hormone (CRH) sécrétée par l'hypothalamus. La boucle de rétroaction est complétée par l'effet inhibiteur du cortisol sur la sécrétion de CRH et d'ACTH par l'hypothalamus et l'hypophyse, respectivement.

La concentration de cortisol dans le plasma est influencée par deux autres facteurs qui interfèrent avec la rétroaction négative en modifiant le niveau de consigne : le rythme circadien du cortisol et le stress.

### INFLUENCE DU RYTHME CIRCADIEN SUR LA SÉCRÉTION DE CORTISOL

Il y a, en effet, une variation circadienne de la concentration de cortisol dans le plasma ; elle est maximale tôt le matin et minimale la nuit (cf. ● figure 17-3, p. 531). Ce rythme est une propriété intrinsèque du système hypothalamo-hypophysaire et est lié au cycle veille-sommeil. Le pic et le minimum sont permutés chez les sujets qui travaillent la nuit et dorment le jour. Ceci a plus qu'un intérêt académique. Premièrement, la connaissance de l'heure du prélèvement est importante pour interpréter la concentration de cortisol mesurée. Deuxièmement, la liaison de la sécrétion de cortisol au cycle nuit-jour, remet en question la pratique courante des changements d'équipe, c'est-à-dire du transfert du travailleur des équipes de jour aux équipes de nuit et vice-versa.



● FIGURE 17-20

Contrôle de la sécrétion de cortisol

### INFLUENCE DU STRESS SUR LA SÉCRÉTION DE CORTISOL

Le second facteur qui interfère avec la rétroaction négative au point de pouvoir l'emporter sur son action stabilisante est le stress. Dans toutes sortes de situations stressantes, il y a augmentation considérable de la sécrétion de cortisol due à l'activité accrue de l'axe hypothalamo-hypophysaire influencé par le système nerveux central. L'importance de la montée du cortisol plasmatique reflète l'intensité du facteur stressant ; elle est plus forte en cas de stress sévère qu'en cas de stress léger.




## ■ La corticosurrénale sécrète des hormones sexuelles mâles et féminines dans les deux sexes

Dans les deux sexes, le cortex surrénal sécrète à la fois des androgènes, ou hormones sexuelles mâles, et des œstrogènes, ou hormones sexuelles féminines. Toutefois ce sont les gonades qui sont le principal lieu de production des hormones sexuelles : les testicules dans le cas des androgènes et les ovaires dans le cas des œstrogènes. Il y a donc prépondérance des androgènes circulants dans le sexe masculin et des œstrogènes dans le sexe féminin. Cependant, aucune hormone n'est totalement spécifique d'un sexe à l'exception de celles du placenta pendant la grossesse ; en effet le cortex surrénal produit dans les deux sexes une faible quantité d'hormone du sexe opposé.

Normalement, les hormones sexuelles des corticosurrénales ne sont pas assez abondantes ou actives pour avoir un effet masculinisant ou féminisant propre. La seule hormone sexuelle corticosurrénale d'importance est la déhydroépiandrostérone (DHEA). L'androgène primordial produit par les testicules est la testostérone mais la DHEA, beaucoup moins active, est le plus important des androgènes de la corticosurrénale ; son effet est masqué par celui de la testostérone dans le sexe masculin mais elle a une certaine importance dans le sexe féminin où il n'y a pas d'autre androgène. La DHEA a dans le sexe féminin certains effets de type androgène comme le développement de la pilosité axillaire et pubienne, la poussée de croissance pubertaire et la recherche du plaisir sexuel.

Une poussée de sécrétion de DHEA commence à la puberté et est maximale vers 25 à 30 ans. Après 30 ans la sécrétion de DHEA diminue progressivement si bien que sa concentration plasmatique est seulement 15 % de sa valeur maximale vers 60 ans.

 Des chercheurs pensent que le déclin lié à l'âge de la DHEA et d'autres hormones comme la STH et la mélatonine jouent un rôle dans certains des problèmes liés au vieillissement. Les premiers essais de traitement substitutif par la DHEA auraient montré une certaine amélioration physique comme l'augmentation de la masse maigre et la diminution de la graisse mais les principaux effets étaient l'amélioration de la sensation de bien être et la meilleure capacité de répondre à un facteur stressant. Les défenseurs de l'administration de DHEA ne suggèrent pas que le maintien de la concentration juvénile de cette hormone est une fontaine de jouvence (c'est-à-dire que cela n'augmentera pas l'espérance de vie) mais peut aider à se sentir et à se comporter comme quelqu'un de moins âgé. D'autres pensent que les arguments en faveur de la DHEA sont encore fragiles et que les risques possibles de son administration prolongée n'ont pas été suffisamment évalués. Il pourrait y avoir un risque accru de maladie coronaire chez les femmes prenant de la DHEA du fait de la baisse observée des HDL, le « bon » cholestérol (p. 268) ainsi que de cancer du sein ou de l'ovaire chez la femme et de la prostate chez l'homme. La « Food and Drug Administration » des États-Unis a refusé en 1985 la vente libre de la DHEA sans prescription médicale en raison des risques possibles et du manque de preuves de son efficacité. Cependant le produit est disponible à grande échelle actuellement comme supplément alimentaire ce qui est autorisé à la condition que l'étiquette ne fasse pas mention d'indications médicales.

## La sécrétion de chacune des hormones de la corticosurrénale peut être excessive ou insuffisante



Les troubles du fonctionnement des corticosurrénales sont variés, même s'ils ne sont pas très courants. Il peut y avoir sécrétion excessive de chacune des hormones de la corticosurrénale, d'où l'existence de symptômes différents selon que l'hormone en excès est l'aldostérone, le cortisol ou un androgène.

### HYPERSECRÉTION D'ALDOSTÉRONE

La sécrétion excessive de minéralocorticoïde peut être le fait 1) d'une tumeur corticosurrénale sécrétrice d'aldostérone (Syndrome de Conn) ou 2) de la stimulation excessive des cellules sécrétrices d'aldostérone par le système rénine-angiotensine. Les symptômes sont la rétention excessive de  $\text{Na}^+$  (hypernatrémie) et la déplétion en  $\text{K}^+$  (hypokaliémie). L'hypertension artérielle, causée au moins en partie par la rétention de  $\text{Na}^+$  et d'eau, est fréquente.

### HYPERSECRÉTION DE CORTISOL

La sécrétion excessive de cortisol (Syndrome de Cushing) peut être causée par la stimulation exagérée du cortex surrénal due à l'excès de CRH et/ou d'ACTH ou par une tumeur de la corticosurrénale sécrétant du cortisol de façon incontrôlée. Les troubles sont dus à l'excès de glucocorticoïde et les symptômes les plus importants peuvent être rattachés à l'exagération de la néoglucogénèse. Quand trop d'acides aminés sont convertis en glycogène et glucose, l'organisme souffre des effets combinés de l'excès de glucose et du manque de protéines. Par exemple, la perte de protéines musculaires entraîne la perte de la force musculaire et la fatigabilité et celle de protéines structurales de la paroi des petits vaisseaux fragilise ceux-ci d'où la fréquence d'ecchymoses. Pour des raisons mal connues une partie du glucose en excès est convertie en lipides dans certaines régions de l'organisme notamment l'abdomen, la face et les épaules alors que les extrémités sont grêles ; d'où les termes descriptifs imagés de « bosse de bison » ou de « faciès lunaire » (● figure 17-21).

### HYPERSECRÉTION D'ANDROGÈNES

La masculinisation par excès de sécrétion d'androgènes est moins rare que l'exceptionnelle féminisation due à l'excès d'œstrogènes de la corticosurrénale. Ces deux affections sont appelées syndrome adrénogénital ce qui met en exergue l'effet de l'excès d'hormones sexuelles corticosurrénales sur les organes génitaux et les caractères sexuels. Le syndrome adrénogénital est dû le plus souvent à une anomalie enzymatique d'origine génétique telle que les cellules normalement sécrétrices de cortisol produisent des androgènes.

Les conséquences de l'excès d'androgènes dépendent du sexe et de l'âge auquel commence l'hypersecretion.

*Femmes adultes.* Les androgènes étant masculinisants leur sécrétion excessive entraîne dans le sexe féminin l'hirsutisme qui est le développement d'une pilosité de type masculin. Il y a habituellement aussi acquisition d'autres caractères sexuels secondaires masculins comme la gravité de la voix et le développement des muscles. Du fait de la rétroaction exercée par les androgènes, la stimulation des ovaires par le système hypothalamo-hypo-





(a)



(b)

Atlas of Pediatric Physical Diagnosis/Morley

## ● FIGURE 17-21

Sujet souffrant du **syndrome de Cushing**. a) Jeune garçon avant le début de la maladie b) Faciès « lunaire » du même garçon caractéristique du syndrome de Cushing quatre mois plus tard seulement.

physaire est supprimée d'où la diminution des seins et l'arrêt des règles.

**Nouveau-nés féminins.** Quand le syndrome adrénogénital existe à la naissance chez les fillettes les organes génitaux externes sont de type masculin, parce que la sécrétion excessive d'androgènes est suffisamment précoce pour que les organes génitaux externes soient masculinisés au cours de la vie fœtale comme chez les mâles sous l'influence de la testostérone. Le clitoris, qui est l'homologue féminin du pénis masculin, est anormalement développé de sorte que la détermination, du sexe de l'enfant peut être difficile de prime abord. Cet état est appelé pseudohermaphrodisme, un état dans lequel les gonades sont féminines (ovaires) mais les organes génitaux externes sont de type masculin. (Dans le vrai hermaphrodisme il y a des gonades des deux sexes par suite d'une aberration chromosomique).

**Garçons avant la puberté.** La sécrétion excessive prépubertaire d'androgènes chez les garçons entraîne l'apparition prématurée des caractères sexuels secondaires, mue de la voix, développement du pénis et libido. Cet état est la pseudo puberté précoce, différente de la vraie puberté qui est contemporaine de l'augmentation normale de la sécrétion d'androgènes par les testicules. Dans la (pseudo)puberté précoce, la production excessive d'androgènes par la corticosurrénale n'est pas accompagnée de production de spermatozoïdes ou de toute autre activité des testicules qui sont encore dans leur état prépubertaire immature.

**Hommes adultes.** L'excès d'androgène des surrénales chez l'homme adulte n'a pas d'effets apparents car un éventuel effet masculinisant de l'excès du faible androgène qu'est la DHEA est indiscernable du fait de l'effet masculinisant de la testostérone beaucoup plus puissante et abondante.

## INSUFFISANCE CORTICOSURRÉNALE

Si l'une des glandes surrénales ne fonctionne pas, sa suppléance est assurée par l'hyperplasie et l'hypertrophie de l'autre. Il faut donc que les deux glandes soient atteintes pour qu'il y ait insuffisance surrénale.

Dans la **maladie d'Addison**, la sécrétion de toutes les catégories de cellules de la corticosurrénale est déficiente. Il est probable que ceci soit dû à la destruction de la glande par des auto-anticorps s'en prenant aux cellules du cortex surrénal. L'insuffisance corticosurrénale peut aussi être secondaire à une anomalie hypothalamo-hypophysaire responsable du manque d'ACTH. Dans la maladie d'Addison, il y a déficit en aldostérone et en cortisol alors que dans l'insuffisance surrénale secondaire le déficit porte seulement sur le cortisol puisque la sécrétion d'aldostérone ne dépend pas de l'effet stimulant de l'ACTH.

Les symptômes les plus menaçants de la maladie d'Addison sont dus au manque d'aldostérone. Dans les cas les plus sévères, l'affection est fatale en l'absence de traitement urgent adéquat car l'aldostérone est indispensable à la survie. Cependant, l'insuffisance surrénale peut s'installer progressivement et insidieusement de sorte que l'aldostérone ne manque pas complètement mais est sécrétée en quantité insuffisante. Il y a alors rétention de  $K^+$  (hyperkaliémie) due à l'insuffisance d'élimination de  $K^+$  dans l'urine et déplétion en  $Na^+$  (hyponatrémie) due à la perte excessive de  $Na^+$  dans l'urine. Ceci entraîne respectivement le risque de troubles du rythme cardiaque et la diminution du volume du LEC, y compris celle du volume plasmatique qui est responsable d'hypotension artérielle.

Les symptômes dus au manque de cortisol sont prévisibles : mauvaise réponse aux situations stressantes, hypoglycémie



gence. Leur résultat est la préparation et la mobilisation des ressources énergétiques.

Soit le cas d'un homme des cavernes qui se trouve brusquement face à face avec une bête sauvage. Nous allons envisager les réponses nerveuses et hormonales qui devaient se produire dans une telle situation et que reproduit notre organisme exposé à une situation stressante du monde actuel. Nous avons déjà rencontré ces réponses et il nous reste à étudier comment elles se coordonnent.

### RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE ET DE L'ADRÉNALINE DANS LE STRESS

Le principal élément de la réponse nerveuse est l'activation générale du système nerveux sympathique. L'augmentation résultante du débit cardiaque et de la ventilation pulmonaire ainsi que la dérivation du sang des régions en vasoconstriction (comme les reins et le tube digestif) vers les régions actives, muscles squelettiques et cœur, préparent l'organisme à la fuite ou au combat. En même temps, le système sympathique appelle à la rescousse l'adrénaline, une hormone, qui en renforce les effets et les étend à des tissus qui ne sont pas innervés par lui ce qui permet, par exemple, la mobilisation des réserves de lipides et de glucides.

### RÔLE DU SYSTÈME CRH-ACTH-CORTISOL DANS LE STRESS

En plus de l'adrénaline, d'autres hormones participent à la réponse aux situations stressantes (▲ tableau 17-3). La réponse hormonale prépondérante est l'activation du système CRH-ACTH-cortisol. Ce dernier contribue à permettre à l'organisme de faire face à la situation grâce, probablement, à ses effets métaboliques. Le cortisol mobilise les réserves de lipides et de protéines et augmente celles de glucides ainsi que la disponibilité du glucose dans le sang. Il est logique de penser que l'augmentation du glucose, des acides gras et des acides aminés disponibles en cas de besoin favorise l'approvisionnement du cerveau et fournit les matériaux nécessaires à la réparation de tissus endommagés.

Outre les effets du cortisol, un autre élément de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal, l'ACTH lui-même contribue à la résistance au stress. L'ACTH est l'un des multiples peptides qui favorisent l'apprentissage et interviennent dans les comportements. Il est possible que la sécrétion d'ACTH en cas de facteur stressant psychosocial aide l'organisme à faire face à de futurs facteurs stressants grâce à l'apprentissage de comportements appropriés. En outre, l'ACTH n'est pas sécrétée isolément par l'antéhypophyse. En même temps qu'elle sont sécrétées la  $\beta$ -endorphine et d'autres substances voisines, qui proviennent du même précurseur que l'ACTH, la pro-opiomélanocortine. Une hypothèse est que la  $\beta$ -endorphine, un opiacé endogène puissant joue le rôle d'analgésique (réduise la perception de la douleur) en cas de blessure associée au stress (cf. p. 150).

### RÔLE DES RÉPONSES HORMONALES CONTRIBUANT AU MAINTIEN DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

En plus des modifications hormonales qui mettent à contribution les réserves d'énergie au cours du stress, d'autres hormones entrent en jeu qui contribuent au maintien du volume sanguin et de la pression artérielle en situation d'urgence. Ce sont le système nerveux sympathique et l'adrénaline qui améliorent le fonctionnement de l'appareil circulatoire par leur action directe sur le cœur et les vaisseaux. En outre le système rénine-angiotensine-

▲ TABLEAU 17-3

Principales réponses hormonales au cours de la réponse à un agent stressant

| HORMONE                                | VARIATION | TÂCHE ACCOMPLIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Adrénaline</b>                      | ↑         | Renforcement de l'activité du système sympathique dans la préparation de l'organisme au combat ou à la fuite<br>Mobilisation d'énergie stockée dans les glucides ; augmentation du glucose et d'acides aminés dans le sang                                                                                                       |
| <b>CRH-ACTH-Cortisol</b>               | ↑         | Mobilisation de stocks d'énergie et d'éléments utilisés dans des synthèses en vue de leur utilisation à la demande ; augmentation du glucose, d'acides aminés et d'acides gras dans le sang<br>Facilitation de l'apprentissage et de comportements par l'ACTH<br>Rôle analgésique des $\beta$ -endorphines sécrétées avec l'ACTH |
| <b>Rénine-angiotensine-aldostérone</b> | ↑         | Conservation de sel et d'eau pour augmenter le volume plasmatique et maintenir la pression artérielle en cas de perte rapide de volume plasmatique                                                                                                                                                                               |
| <b>(Vasopressine)</b>                  | ↑         | Vasoconstriction des artéioles due à l'hormone antidiurétique et à l'angiotensine II contribuant au maintien de la pression artérielle<br>Facilitation de l'apprentissage par l'hormone antidiurétique                                                                                                                           |

aldostérone est mis en jeu par suite de l'activation du système sympathique conséquence de la diminution de l'apport de sang aux reins (cf. p. 417). La sécrétion d'hormone antidiurétique est aussi augmentée en cas de situation stressante (cf. p. 450). Ensemble, ces hormones favorisent la rétention d'eau et de sel et, par conséquent, tendent à augmenter le volume plasmatique ; ceci s'oppose, probablement, à la chute de la pression artérielle que causerait la diminution du volume plasmatique secondaire à une hémorragie ou aux sueurs abondantes déclenchées par l'imminence d'un danger, la lutte ou la fuite. L'angiotensine et l'hormone antidiurétique ont aussi un effet vasopresseur bénéfique en cas de baisse de la pression artérielle due à une hémorragie (cf. p. 289). De plus l'hormone antidiurétique contribuerait



à l'apprentissage ce qui préparerait l'organisme à répondre dans le futur à un agent stressant.

## ■ Les multiples éléments de la réponse au stress sont coordonnés par l'hypothalamus

Toutes les réponses aux agents stressants décrites ci-dessus sont coordonnées directement ou indirectement par l'hypothalamus (● figure 17-23). Celui-ci reçoit des informations sur les agents stressants en provenance de pratiquement toutes les régions du cerveau et de multiples récepteurs périphériques. L'hypothalamus répond en activant directement le système nerveux sympathique ainsi que l'axe CRH-ACTH-cortisol et en déclenchant la sécrétion d'hormone antidiurétique. La stimulation sympathique cause, à son tour, la sécrétion d'adrénaline. De plus la vasoconstriction des artéioles afférentes du rein par les catécholamines déclenche indirectement la sécrétion de rénine en réduisant le débit de sang oxygéné artériel perfusant les reins. La rénine, à son tour, met en branle le système angiotensine-aldostérone. Au total l'hypothalamus est responsable de l'imbrication des réponses du système endocrinien et du système nerveux sympathique au cours du stress.

Le renforcement des activités circulatoire et respiratoire, la rétention d'eau et de sel et la mobilisation des réserves énergé-

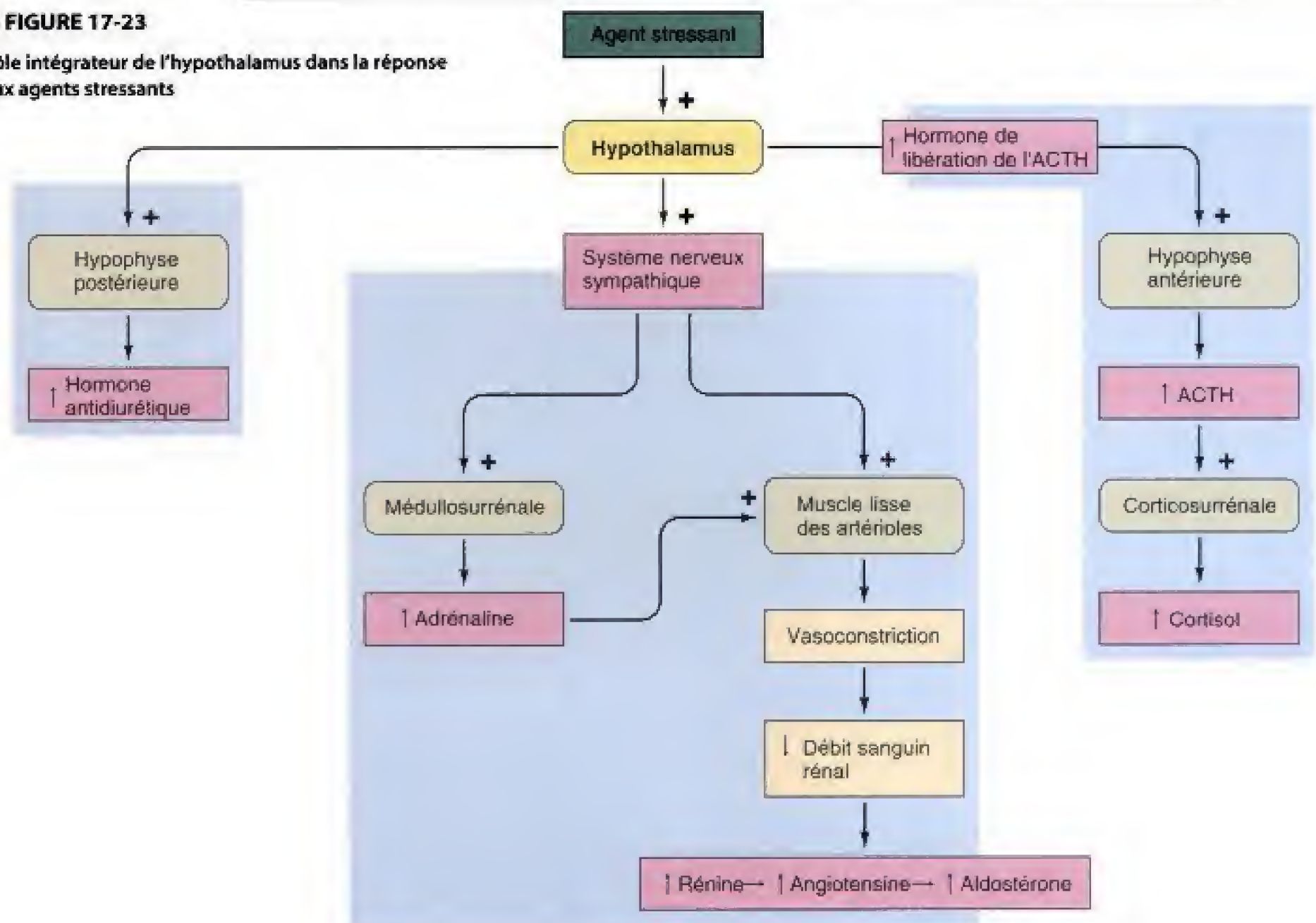
tiques sont sans doute bénéfiques en cas de facteur stressant physique, comme la compétition sportive. La plupart des facteurs stressants de la vie courante sont psychosociaux mais ils n'en causent pas moins les mêmes réponses alors démesurées. Les facteurs stressants, par exemple l'anxiété qui précède un examen, l'énervement dans un embouteillage, un conflit avec quelqu'un, peuvent entraîner un stress. La mobilisation rapide des ressources de l'organisme qui est appropriée en cas de facteur stressant de nature physique ne l'est plus, en général en cas de facteur stressant d'autre nature. S'il n'y a pas besoin d'un supplément d'énergie, pas de lésions tissulaires ou pas de perte de sang, la mobilisation de réserves d'énergie et la rétention inutile de sel et d'eau sont probablement nuisibles en cas de stress émotionnel.

## CONTRÔLE ENDOCRINE DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

Après avoir exposé les événements métaboliques qui se passent au cours du stress, il convient d'exposer ceux qui ont lieu dans les situations normales ainsi que les facteurs hormonaux dont ils dépendent.

● FIGURE 17-23

Rôle intégrateur de l'hypothalamus dans la réponse aux agents stressants





■ **Le métabolisme énergétique comporte l'anabolisme, le catabolisme et la conversion entre elles des molécules énergétiques**

Par métabolisme on entend l'ensemble des réactions chimiques qui ont lieu dans les cellules de l'organisme. Celles qui concernent la dégradation, la synthèse et la transformation des trois catégories de molécules organiques riches en énergie potentielle — glucides, lipides et protéines — forment collectivement le métabolisme intermédiaire ou métabolisme énergétique (▲ tableau 17-4).

Pendant la digestion les grosses molécules (**macromolécules**) de nutriments sont découpées en petites molécules absorbables : les protéines en acides aminés, les glucides complexes en monosaccharides (glucose surtout), les triglycérides (lipides alimentaires) en monoglycérides et acides gras libres. Ces molécules sont absorbées par la muqueuse de l'intestin grêle et passent dans le sang directement ou par l'intermédiaire de la lymphe (chapitre 15).

**ANABOLISME ET CATABOLISME**

Il y a en permanence échange de ces molécules organiques entre le sang et les cellules. Elles participent à deux processus métaboliques, l'anabolisme et le catabolisme (● figure 17-24). L'anabolisme est la formation de grosses molécules organiques à partir de petites molécules élémentaires. En règle générale, il faut l'apport d'énergie sous la forme d'ATP. Ces réactions aboutissent 1) soit à la manufacture de matériaux nécessaires à la cellule comme des protéines de structure ou des produits de sécrétion, 2) soit au stockage des nutriments ingérés qui ne sont pas utilisés immédiatement comme source d'énergie ou matériaux de construction. Les formes de stockage sont les lipides et le glycogène (forme de stockage du glucose). Le catabolisme est la dégrada-

tion dans les cellules des grosses molécules organiques riches en énergie potentielle. Il y a deux niveaux du catabolisme : 1) l'hydrolyse (cf. p. 466) des grosses molécules organiques intracellulaires en plus petites molécules qui est semblable à la digestion à ceci près qu'elle a lieu dans l'organisme au lieu de la lumière du tube digestif (par exemple la libération de glucose à partir du glycogène dans le foie et les muscles squelettiques) et 2) l'oxydation de ces petites molécules qui fournit l'énergie nécessaire à la production d'ATP (cf. p. 29).

Plutôt que d'être oxydées sur place, les petites molécules organiques produites par hydrolyse peuvent passer dans le sang. Les molécules de glucose, acides aminés et acides gras ainsi mobilisées peuvent être utilisées ailleurs dans l'organisme pour la production d'énergie ou des synthèses cellulaires.

Chez l'adulte, il y a normalement équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme de sorte que l'organisme est dans un état dynamique stable tel qu'il semble immuable alors qu'il y a renouvellement continu des molécules organiques qui le constituent. Pendant la croissance, l'anabolisme l'emporte sur le catabolisme.

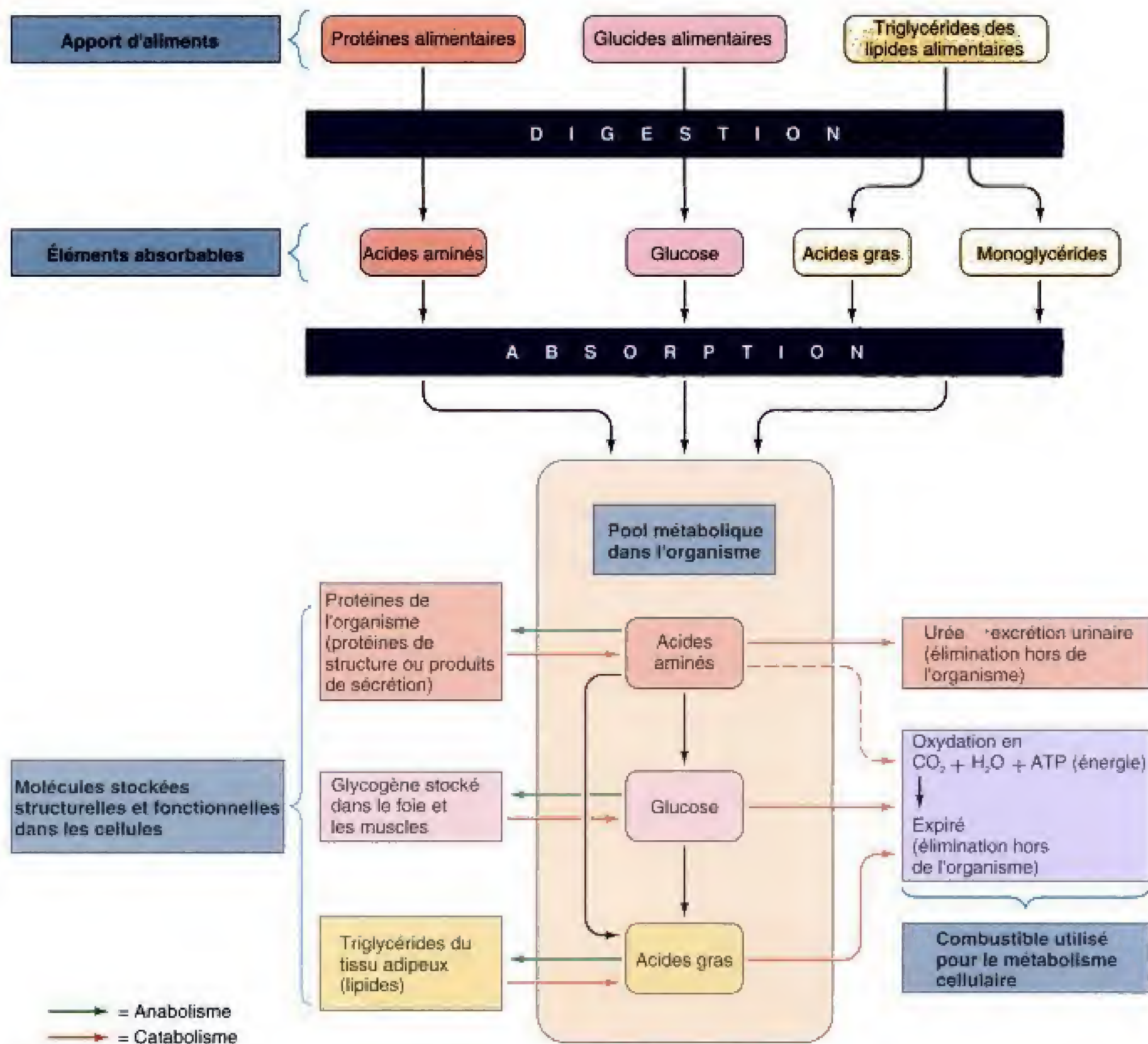
**CONVERSION DES MOLÉCULES ORGANIQUES ENTRE ELLES**

Outre qu'elles sont capables de resynthétiser à partir de petites molécules des macromolécules de la même catégorie chimique, beaucoup de cellules de l'organisme, notamment les cellules hépatiques, sont en mesure de convertir la plupart des petites molécules organiques en d'autres types de molécules ; c'est le cas, par exemple, de la transformation d'acides aminés en glucose ou en acides gras. Du fait de ces transformations, l'approvisionnement adéquat de l'organisme peut être assuré par de nombreux types d'aliments. Il y a cependant des limites. Les **nutriments essentiels**, tels que certains acides aminés et les vitamines, sont indispensables car ils ne peuvent pas être synthétisés dans l'organisme.

▲ **TABLEAU 17-4**  
Résumé du métabolisme des nutriments

| PROCESSUS MÉTABOLIQUE                                            | RÉACTION                                | CONSÉQUENCE              |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| Glycogène                                                        | Glucose → Glycogène                     | ↓ glucose sanguin        |
| Glycogénolyse                                                    | Glycogène → Glucose                     | ↑ glucose sanguin        |
| Néoglucogenèse                                                   | Acides aminés → Glucose                 | ↑ glucose sanguin        |
| Synthèse de protéines                                            | Acides aminés → Protéines               | ↓ Acides aminés sanguins |
| Dégradation de protéines                                         | Protéines → Acides aminés               | ↑ Acides aminés sanguins |
| Synthèse de lipides (lipogenèse, synthèse de triglycérides)      | Acides gras et glycérol → Triglycérides | ↓ Acides gras sanguins   |
| Dégradation de lipides (lipolyse, dégradation des triglycérides) | Triglycérides → Acides gras et glycérol | ↑ Acides gras sanguins   |





● FIGURE 17-24

Schéma simplifié des voies du métabolisme des nutriments organiques

Le devenir des glucides et des lipides ingérés est surtout d'être catabolisés pour fournir de l'énergie. Les acides aminés sont surtout utilisés pour la synthèse de protéines mais ils peuvent aussi fournir de l'énergie après avoir été convertis en glucides ou en lipides. Ainsi les trois grandes classes de nutriments peuvent servir de « combustible » et être stockées en cas d'apport excessif.

À première vue, le métabolisme énergétique paraît relativement simple. L'apport de nutriments doit être suffisant pour les besoins en énergie et les réactions de synthèse de l'organisme. Toutefois, les choses ne sont pas si simples, et ceci pour deux raisons : 1) les nutriments absorbés au moment des repas doivent être stockés afin de pouvoir être mis à disposition entre eux ; 2) Le cerveau doit être approvisionné continuellement en glucose. Il convient d'envisager les implications de ces deux observations.

### ■ Comme la prise d'aliments est intermittente, les nutriments doivent être stockés entre les repas

L'apport de nutriments énergétiques est discontinu. Il faut donc absorber un excès d'énergie à l'occasion des repas et la stocker en vue de son utilisation ultérieure quand il n'y a pas d'absorption entre eux (▲ tableau 17-5).

- Le glucose circulant en excès est stocké dans le foie et le muscle sous forme de glycogène, une grosse molécule faite de molécules de glucose liées entre elles. La quantité d'énergie stockée dans le glycogène est relativement petite et correspond à peine aux besoins d'une journée. Une fois que le foie et les muscles ont « fait le plein » de glycogène, le glucose supplémentaire est converti en acides gras et glycérol à partir desquels sont



▲ **TABEAU 17-5**

Stockage de « combustibles » dans l'organisme

| COMBUSTIBLE      | FORME CIRCULANTE   | FORME DE STOCKAGE        | PRINCIPAL LIEU DE STOCKAGE | POURCENTAGE DU CONTENU TOTAL EN ÉNERGIE (et équivalent en kilocalories*) | CAPACITÉ DE STOCKAGE                                                                                                    | RÔLE                                                                                                                             |
|------------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glucides</b>  | Glucose            | Glycogène                | Foie, muscle               | 1% (1 500)                                                               | Moins de 24 h d'énergie en stock                                                                                        | Source initiale d'énergie ; indispensable au cerveau                                                                             |
| <b>Lipides</b>   | Acides gras libres | Triglycérides            | Tissu adipeux              | 77% (143 000)                                                            | Environ 2 mois d'énergie en stock                                                                                       | Principal réservoir d'énergie ; source d'énergie durant le jeûne                                                                 |
| <b>Protéines</b> | Acides aminés      | Protéines de l'organisme | Muscle                     | 22% (41 000)                                                             | Stock inutilisable en totalité car des anomalies de structure et de fonction sont mortelles avant l'épuisement du stock | Source de glucose pour le cerveau pendant le jeûne ; utilisation en dernier recours une fois les autres stocks d'énergie épuisés |

synthétisés les **triglycérides** (glycérol auquel sont liés trois acides gras) essentiellement dans le tissu adipeux.

- Les **acides gras circulants en excès** provenant des aliments sont aussi incorporés dans les stocks de triglycérides.
- Les **acides aminés circulants en excès**, qui ne sont pas utilisés pour la synthèse de protéines, ne sont pas stockés sous forme de protéines mais sont convertis en glucose et en acides gras qui sont en fin de compte stockés dans le glycogène ou les triglycérides.

Au total, le tissu adipeux est le lieu de stockage primordial des trois catégories de nutriments. Normalement, l'énergie stockée dans les triglycérides est suffisante pour satisfaire les besoins de l'organisme pendant deux mois environ chez un sujet de poids normal et plus longtemps en cas de surpoids. Durant les jeûnes prolongés ce sont donc les acides gras libérés à partir des triglycérides qui sont la principale source d'énergie de la plupart des tissus.

Une quantité importante d'énergie est stockée sous la forme de **protéines de structure** essentiellement dans les muscles qui contiennent la plus grande masse de protéines de l'organisme. Toutefois les protéines ne sont pas la première source d'énergie où puise l'organisme car elles ont d'autres fonctions ce qui n'est pas le cas du glycogène et des triglycérides qui sont seulement des stocks d'énergie.

### ■ Le cerveau doit être approvisionné continuellement en glucose

Le second facteur compliquant le métabolisme énergétique est que, normalement, la seule source d'énergie utilisable par le système nerveux central est le glucose. Il faut donc que la concen-

tration de celui-ci dans le sang reste au-dessus d'un seuil critique ; elle est normalement maintenue entre 4,5 et 5,5 mol/litre (environ 0,8 à 1,1 g/litre). Le glycogène hépatique sert de réservoir de glucose pendant un jeûne court (quelques heures). Mais le stock de glycogène hépatique est rapidement consommé de sorte que durant un jeûne de longue durée d'autres sources de glucose doivent être mises à contribution pour couvrir les besoins en énergie du cerveau. Premièrement, quand il n'y a pas d'absorption de glucose d'origine alimentaire, les tissus qui n'en sont pas des consommateurs exclusifs orientent leur métabolisme vers l'utilisation d'acides gras rendus disponibles par le catabolisme des triglycérides. Deuxièmement, certains acides aminés peuvent être convertis en glucose au cours de la néoglucogenèse (production de glucose à partir de sources autres que des glucides) ce qui n'est pas le cas des acides gras. Ainsi, une fois les stocks de glycogène épuisés, le cerveau est approvisionné par du glucose néoformé qui provient du catabolisme des protéines et de la conversion en glucose d'acides aminés ainsi libérés.

### ■ Les nutriments énergétiques sont stockés en période digestive et mobilisés entre les repas

Comme nous venons de l'exposer, le sort des molécules organiques est fonction de la situation métabolique de l'organisme. Il y a deux états métaboliques, la *phase d'absorption* et la *phase de jeûne* correspondant respectivement à la prise d'aliments et au jeûne (▲ tableau 17-6).



▲ **TABEAU 17-6**

Comparaison de la situation **post prandiale** et du **jeûne**

| MÉTABOLITE       | PHASE D'ABSORPTION                                                                                                                            | PHASE DE JEÛNE                                                                                                                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glucides</b>  | Le glucose est la principale source d'énergie<br><br>Synthèse et stockage du glycogène<br><br>Stockage du surplus sous forme de triglycérides | Dégradation et diminution des stocks du glycogène<br><br>Économie du glucose en vue de son utilisation par le cerveau<br><br>Production de glucose par la néoglucogenèse |
| <b>Lipides</b>   | Synthèse et stockage de triglycérides                                                                                                         | Catabolisme des triglycérides<br><br>Fourniture d'énergie par les acides gras pour les tissus ne dépendent pas exclusivement du glucose                                  |
| <b>Protéines</b> | Synthèse de protéines<br>Conversion et stockage du surplus sous forme de triglycérides                                                        | Catabolisme des protéines<br>Utilisation d'acides aminés pour la néoglucogenèse                                                                                          |

#### PHASE D'ABSORPTION

Après un repas, les nutriments ingérés sont absorbés et passent dans le sang ; c'est la phase d'absorption (état post-prandial). Pendant celle-ci, il y a abondance de glucose qui est alors la principale source d'énergie de préférence aux acides aminés et aux lipides absorbés car la plupart des cellules l'utilisent prioritairement quand il est disponible. Les nutriments en excès, qui ne sont pas utilisés d'emblée pour la fourniture d'énergie ou la réparation des structures cellulaires, sont stockés sous forme de glycogène ou de lipides.

#### PHASE DE JEÛNE

Un repas normal est complètement absorbé au bout de quatre heures. Aussi avec les trois repas habituels il n'y a pas d'absorption à la fin de la matinée, à la fin de l'après-midi et durant la nuit. Ces périodes correspondent à l'état de jeûne qui fait suite aux périodes d'absorption. Pendant ce jeûne les réserves endogènes d'énergie sont mises à contribution tandis que la néoglucogenèse et l'économie de glucose assurent l'approvisionnement en glucose indispensable au cerveau. Par contre la synthèse de protéines et de lipides est réduite tandis que leur catabolisme est à l'origine de la fourniture de glucose et d'énergie. La synthèse de glucides passe par la néoglucogenèse mais l'utilisation du glucose comme source d'énergie est fortement réduite.

Il faut insister sur le fait que la variation de la concentration des nutriments dans le sang entre les périodes d'absorption et de jeûne n'est pas considérable. Pendant les périodes d'absorption la surabondance de nutriments absorbés est telle qu'ils quittent rapidement le sang pour être utilisés ou stockés et leur concentration sanguine est maintenue au niveau adéquat pendant le jeûne grâce au catabolisme des réserves.

#### RÔLE DES TISSUS CRUCIAUX AU COURS DE S ÉTATS MÉTABOLIQUES

Plusieurs tissus et organes ont des rôles différents au cours de l'alternance des états métaboliques.

- Le foie a un rôle primordial pour le maintien de la concentration normale du glucose dans le sang. Il stocke du glycogène quand il y a du glucose disponible en excès, libère le glucose dans le sang quand c'est nécessaire et est le site privilégié des interconversions métaboliques comme la néoglucogenèse.
- Le tissu adipeux est le principal site de stockage et est important pour régler la concentration d'acides gras dans le sang.
- Les muscles sont le principal site de stockage d'acides aminés et les principaux utilisateurs d'énergie.
- Le cerveau n'utilise normalement que le glucose comme source d'énergie mais ne stocke pas de glycogène ce qui rend absolument indispensable le maintien de la concentration normale du glucose dans le sang.

#### ■ Les hormones du pancréas, insuline et glucagon, sont les principaux facteurs contrôlant le métabolisme énergétique

L'organisme doit « savoir » à quel moment il convient d'orienter la machinerie du métabolisme de l'anabolisme, avec constitution de stocks, au catabolisme et à l'épargne de glucose. Le chemin pris par les nutriments organiques le long des voies du métabolisme dépend de différentes hormones dont l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et l'hormone somatotrope. Dans la plupart des circonstances l'insuline et le glucagon sont les principaux facteurs hormonaux dont dépendent les allers et retours entre l'anabolisme et le catabolisme avec épargne de glucose selon que l'organisme est en période d'absorption ou de jeûne, respectivement.

Le pancréas est fait de tissu exocrine et de tissu endocrine. Le pancréas exocrine sécrète un suc alcalin et des enzymes digestifs qui gagnent la lumière du duodénum par le canal pancréatique. Des amas de cellules endocrines, les îlots de Langerhans, sont dispersés à l'intérieur du pancréas (cf. ● figure 15-11, p. 487). Les deux types cellulaires les plus importants des îlots sont les cellules bêta ( $\beta$ ) qui synthétisent et sécrètent l'insuline et les cellules alpha ( $\alpha$ ) qui produisent le glucagon. Les cellules delta (D) sont le lieu de synthèse pancréatique de la somatostatine que nous allons étudier avant de passer aux hormones les plus importantes pour le métabolisme énergétique.

La somatostatine pancréatique inhibe l'activité de l'appareil digestif par différents moyens dont l'effet global est de ralentir la digestion des nutriments et de réduire la prise d'aliments. La somatostatine est libérée par l'effet direct sur les cellules D de la montée du glucose et des acides aminés dans le sang durant l'absorption d'un repas. Par cet effet inhibiteur, la somatostatine exerce une rétroaction négative qui ralentit la digestion et l'ab-



sorption des repas ce qui prévient la montée excessive de la concentration de nutriments dans le plasma. Elle agit aussi de façon paracrine sur la sécrétion des hormones pancréatiques diminuant la sécrétion d'insuline, de glucagon et de façon autocrine en réduisant sa propre sécrétion.

La somatostatine est aussi produite par des cellules de la muqueuse digestive où elle a une action paracrine inhibant la plupart des processus digestifs (cf. p. 482). En outre la somatostatine (alias GHIH) est produite par l'hypothalamus où elle inhibe la sécrétion de STH (cf. p. 540).

Nous passons maintenant à l'étude de l'insuline et du glucagon et de la façon dont ils forment une unité fonctionnelle endocrine pour faire basculer le métabolisme de l'état d'absorption à l'état post prandial.

## ■ L'insuline fait baisser la concentration dans le sang du glucose, des acides aminés et des acides gras et favorise leur stockage

Les effets de l'insuline sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines sont importants. Elle fait baisser la concentration dans le sang du glucose, des acides aminés et des acides gras et favorise leur stockage. Quand ces molécules de nutriments sont absorbées et pénètrent dans le sang après les repas, l'insuline favorise leur entrée dans les cellules et leur conversion en glycogène, protéines et triglycérides, respectivement. L'insuline exerce ses multiples effets soit en agissant sur les systèmes de transport des nutriments dans les cellules soit en modifiant l'activité d'enzymes des différentes voies métaboliques.

### ACTION SUR LES GLUCIDES

La régulation homéostatique de la glycémie (concentration de glucose dans le sang) est une fonction essentielle du pancréas. Quatre effets de l'insuline contribuent à faire baisser (ou à s'opposer à la montée de) la concentration de glucose dans le sang et à favoriser le stockage de glucides :

1. L'insuline facilite l'entrée de glucose dans la plupart des cellules. En l'absence d'insuline, le glucose ne franchit pas la membrane cellulaire de sorte que la plupart des tissus dépendent de l'insuline pour leur approvisionnement en glucose.
2. L'insuline stimule la glycogénèse c'est-à-dire la synthèse de glycogène à partir de glucose dans le foie et les muscles squelettiques.
3. L'insuline s'oppose à la glycogénolyse qui est la scission du glycogène en glucose aussi bien dans les muscles squelettiques que dans le foie. Ce faisant l'insuline favorise le stockage de glucides et réduit la production de glucose par le foie.
4. L'insuline réduit aussi la production de glucose par le foie en inhibant la néoglucogénèse qui est la conversion d'acides aminés en glucose et glycogène dans le foie.

Au total l'insuline fait baisser la glycémie en favorisant l'entrée dans les cellules du glucose sanguin et en s'opposant simultanément aux deux mécanismes par lesquels le foie libère du glucose dans le sang (néoglucogénèse et glycogénolyse). L'insuline est la seule hormone qui fait baisser la glycémie. Elle facilite l'entrée du glucose dans les cellules en recrutant des transporteurs spécialisés ce à quoi nous allons nous intéresser maintenant.

Le passage du glucose du sang vers les cellules est accompli par un transporteur de la membrane cellulaire, le transporteur du glucose (GLUT) dont on a identifié six formes qui ont été numérotées dans l'ordre dans lequel elles ont été identifiées, GLUT 1, GLUT 2, et ainsi de suite et qui sans exception transportent le glucose à travers la membrane cellulaire par diffusion facilitée (cf. p. 47). Chaque membre de la famille GLUT a un rôle particulier. Par exemple, GLUT 1 transporte le glucose à travers la barrière hémato-encéphalique et GLUT 3 est le principal transporteur dans les neurones. Le transporteur facilitant l'entrée du glucose dans la plupart des cellules est GLUT 4 qui n'entre en action que sur ordre de l'insuline. Les molécules de glucose ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire en l'absence d'insuline ce qui rend la plupart des tissus tributaires de celle-ci pour leur approvisionnement en glucose et pour son utilisation ultérieure. GLUT 4 est particulièrement abondant dans les tissus où a lieu le plus gros du prélèvement du glucose sanguin pendant la phase d'absorption, notamment les muscles et le tissu adipeux.

GLUT 4 est le seul des transporteurs du glucose qui répond à l'insuline. À la différence des autres GLUT qui sont constamment présents dans la membrane cellulaire, GLUT 4 est exclu de celle-ci en l'absence d'insuline. L'insuline stimule la capture du glucose grâce au recrutement de ce transporteur. Les cellules sensibles à l'insuline contiennent un pool de GLUT 4 dans des vésicules intracellulaire. Ces vésicules migrent sous l'effet de l'insuline et fusionnent avec la membrane cellulaire dans laquelle s'insèrent les molécules de GLUT 4. C'est ainsi que la capture de glucose est rapidement multipliée de 10 à 20 fois dans les cellules sensibles à l'insuline. Quand la sécrétion d'insuline retombe, les transporteurs quittent la membrane et retournent dans le pool intracellulaire.

Plusieurs tissus ne dépendent pas de l'insuline pour leur approvisionnement en glucose, notamment le cerveau, les muscles squelettiques *au travail* et le foie. Grâce aux molécules de GLUT 1 et 3, le glucose entre librement dans le cerveau qui dépend de lui à chaque instant pour ses besoins d'énergie. Les muscles squelettiques *au travail* ne dépendent pas de l'insuline contrairement aux muscles inactifs. La contraction musculaire déclenche l'insertion de GLUT 4 dans la membrane cellulaire des muscles actifs même en l'absence d'insuline. Ceci est important dans le traitement du diabète sucré comme cela sera expliqué plus loin. La capture de glucose par le foie, qui ne passe pas par GLUT 4, est indépendante de l'insuline.

L'insuline a également des effets importants sur les lipides et les protéines.

### ACTION SUR LES LIPIDES

L'insuline fait baisser la concentration d'acides gras dans le sang et favorise le stockage de triglycérides :

1. Elle favorise l'entrée d'acides gras venant du sang dans les cellules du tissu adipeux.
2. Elle stimule l'entrée de glucose dans les cellules du tissu adipeux grâce au recrutement de GLUT 4.
3. Elle stimule les réactions chimiques qui aboutissent à la synthèse des triglycérides à partir du glucose et des acides gras.
4. Elle inhibe la lipolyse (dégradation des lipides) ce qui réduit la libération d'acides gras par le tissu adipeux.



Globalement ces effets favorisent l'enlèvement de glucose et d'acides hors du sang et leur stockage sous forme de triglycérides.

## ACTION SUR LES PROTÉINES

L'insuline fait baisser la concentration des acides aminés dans le sang et stimule la synthèse des protéines :

1. Elle favorise le transport actif d'acides aminés du sang vers les cellules musculaires et vers d'autres tissus. Ceci réduit leur concentration dans le sang et fournit des matériaux pour la synthèse intracellulaire des protéines.
2. Elle stimule la machinerie de la synthèse des protéines à partir des acides aminés dans les cellules.
3. Elle s'oppose à la dégradation des protéines.

Globalement ces effets favorisent l'anabolisme des protéines. C'est pour cela que l'insuline est essentielle à la croissance normale.

## RÉSUMÉ DES EFFETS DE L'INSULINE

En résumé l'insuline agit essentiellement dans les muscles squelettiques inactifs, le foie et le tissu adipeux. Elle stimule les voies métaboliques responsables de l'augmentation de l'utilisation du glucose, du stockage des glucides et des lipides et de la synthèse des protéines. Ce faisant l'insuline fait baisser la concentration dans le sang du glucose, des acides gras et des acides aminés. L'ensemble de ces effets est caractéristique de la phase d'absorption. De fait la sécrétion d'insuline augmente après les repas ce qui oriente les voies métaboliques dans le sens de l'anabolisme.

Quand il y a peu d'insuline sécrétée, l'inverse se produit. L'entrée du glucose dans les cellules est ralentie et il y a catabolisme plutôt que synthèse de glycogène, de triglycérides et de protéines. Cette situation prévaut pendant le jeûne durant lequel la sécrétion d'insuline diminue. Cependant, l'autre hormone pancréatique, le glucagon joue aussi un rôle important dans le passage du métabolisme post prandial au métabolisme à jeun.

## ■ Le stimulus primordial de la sécrétion d'insuline est l'augmentation de la concentration du glucose dans le sang

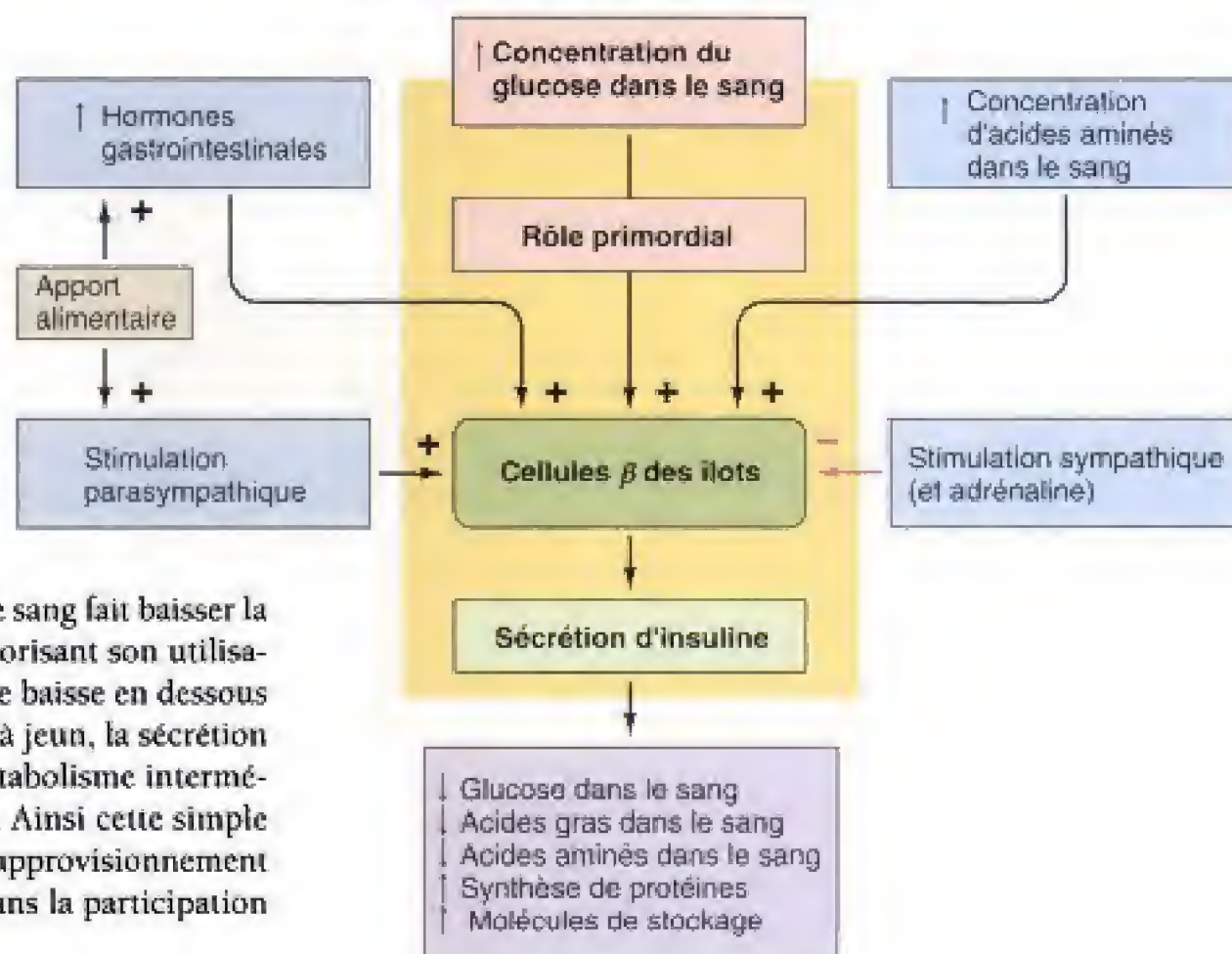
La sécrétion d'insuline est contrôlée par la rétroaction négative exercée directement sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par la concentration de glucose dans le sang qui les perfuse. L'augmentation de la concentration de glucose au cours de la période d'absorption stimule directement la synthèse et la libération d'insuline par les cellules  $\beta$ . L'augmentation résultante de l'insuline dans le sang fait baisser la concentration dans le sang du glucose en favorisant son utilisation et son stockage. À l'inverse, si la glycémie baisse en dessous de sa valeur normale, comme cela se produit à jeun, la sécrétion d'insuline est inhibée ce qui fait passer le métabolisme intermédiaire de l'état post prandial à celui de jeûne. Ainsi cette simple rétroaction négative a pour effet d'assurer un approvisionnement relativement régulier en glucose des tissus sans la participation d'autres facteurs hormonaux ou nerveux.

Outre la glycémie, d'autres facteurs interviennent dans le contrôle de la sécrétion d'insuline (● figure 17-25) :

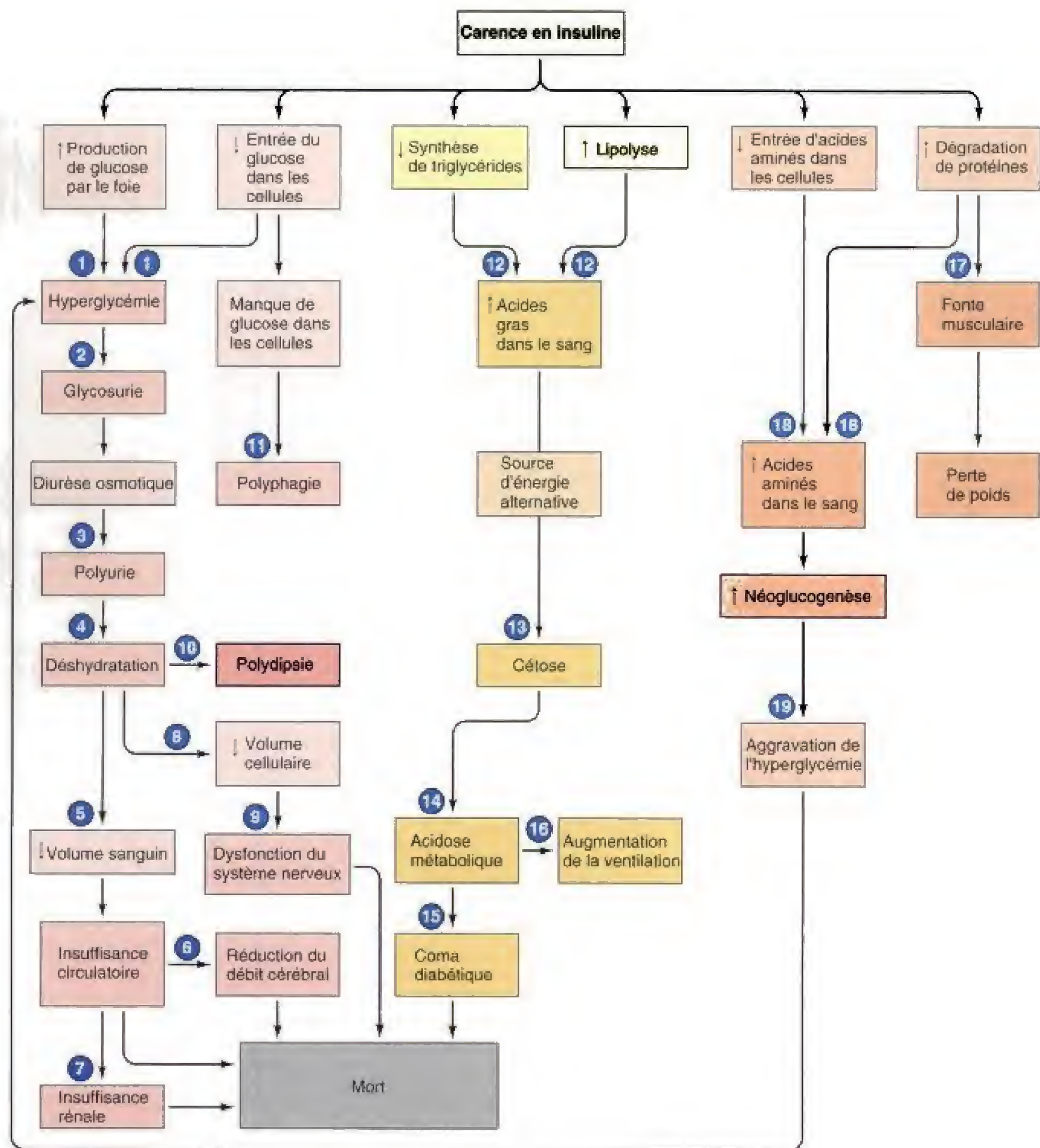
- L'augmentation de la concentration dans le sang d'acides aminés, par exemple après un repas riche en protéines, stimule directement la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ . Il s'agit d'une rétroaction négative puisque l'insuline fait baisser la concentration des acides aminés dans le sang en favorisant leur entrée dans les cellules et la synthèse des protéines.
- Les principales hormones digestives sécrétées sous l'effet de la présence d'aliments dans la lumière, notamment celle du peptide insulinothrotrope dépendant du glucose (GIP) (cf. p. 505), stimulent la sécrétion d'insuline en plus des effets qu'elles exercent sur le fonctionnement même du tube digestif. Cette réaction d'anticipation réalise une rétroaction positive avant même que la concentration de glucose et d'acides aminés augmente dans le sang par suite de la digestion et de l'absorption. (Le GIP ainsi qu'un autre peptide sécrété par des cellules endocrines du duodénum, le « Glucagon Like Peptide » (GLP 1) sont appelés gluco-incrélines. Ils agissent sur les cellules  $\beta$  par l'intermédiaire de récepteurs couplés à l'AMP cyclique. Ils ont un effet trophique sur elles et stimulent la sécrétion d'insuline. De plus GLP 1 inhibe la sécrétion du glucagon et est anorexigène par son effet sur les neurones de l'hypothalamus contrôlant la prise alimentaire. GLP 1 est préservé dans le diabète de type 2 décrit plus loin ce qui suscite des espoirs pour son traitement, NdT.)
- Le système nerveux autonome influence aussi la sécrétion d'insuline. Les îlots de Langerhans ont une riche innervation parasympathique (vagale) et sympathique. La stimulation parasympathique, qui a lieu en réponse à la prise d'aliments, stimule la sécrétion d'insuline. Il s'agit, là aussi, d'une réaction d'anticipation. À l'opposé la stimulation sympathique et la sécrétion

## ● FIGURE 17-25

Facteurs contrôlant la sécrétion d'insuline







● FIGURE 17-26

**Conséquences à court terme du diabète sucré.** Les conséquences à court terme du diabète sucré peuvent être classées en fonction des effets du déficit en insuline sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Ces effets peuvent causer la mort de différentes façons. Voir pp. 567-568 pour l'explication des chiffres.

diabète correctement traités après une très longue évolution. Cependant pour en diminuer l'incidence il faut s'efforcer de maintenir le glucose sanguin dans une étendue de variations normale. (Pour en savoir plus sur les stratégies actuelles et à venir employées dans le traitement du diabète, consulter l'encadré ► En plus de l'essentiel, pp. 568-569).

### ■ L'excès d'insuline cause l'hypoglycémie qui « affame » le cerveau

Diamétralement opposé au diabète sucré est l'excès d'insuline qui est responsable de l'hypoglycémie (concentration anormale-



ment basse du glucose dans le sang) qui peut survenir de deux façons. Premièrement, il peut y avoir excès d'insuline chez un diabétique qui a reçu une dose trop importante par rapport à l'apport d'aliments ou à l'activité physique ; ceci est cause de malaise ou, à un degré de plus, de coma hypoglycémique. Deuxièmement, l'excès d'insuline peut être causé par une tumeur des cellules  $\beta$  du pancréas ou une sensibilité excessive des cellules  $\beta$  au glucose (hypoglycémie réactionnelle). En ce cas la réponse des cellules  $\beta$  est démesurée de sorte qu'elles sécrètent trop d'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie consécutive à un repas riche en glucides ; en pareil cas l'hypoglycémie est la conséquence de l'entrée de trop de glucose dans les cellules due à l'excès d'insuline.

Les conséquences de l'excès d'insuline portent essentiellement sur le cerveau. Celui-ci a besoin d'être continuellement approvisionné en glucose dont l'entrée dans les cellules nerveuses ne dépend pas de l'insuline. Quand il y a excès d'insuline plus de glucose que normalement est transporté dans les cellules dépendant de celle-ci. Il en résulte l'hypoglycémie de sorte que le cerveau manque de glucose. Les troubles sont attribuables à la dépression des fonctions cérébrales ce qui peut, dans les cas graves, aboutir à la perte de conscience et à la mort. Dans les cas d'hypoglycémie réactionnelle la chute de la glycémie est en général insuffisante pour entraîner ces complications graves et la dépression du système nerveux central entraîne seulement des troubles modérés comme des tremblements, la somnolence et le manque de concentration.

Le traitement de l'hypoglycémie dépend de sa cause. Dès qu'il y a des arguments en faveur d'une hypoglycémie en cas de surdosage d'insuline chez un sujet diabétique, il faut faire prendre du sucre par le sujet ou lui en administrer. Le traitement de toute hypoglycémie sévère est une urgence afin d'éviter des séquelles cérébrales (d'où, à nouveau, l'importance de porter sur soi une carte de santé quand on est diabétique. NdT).

Dans les cas d'hypoglycémie réactionnelle, le traitement consiste à limiter la prise de glucose et de glucides générateurs de glucose ce qui est a priori paradoxal chez des sujets souffrant d'hypoglycémie. Mais ceci a pour but d'éviter la réponse excessive des cellules  $\beta$  à l'apport important de glucose. L'administration de sucre au cours d'un épisode d'hypoglycémie réactionnelle améliore temporairement les troubles. La glycémie est ramenée passagèrement à la normale de sorte que les besoins du cerveau sont satisfaits. Mais ce glucose supplémentaire risque d'entraîner la sécrétion supplémentaire d'insuline ce qui peut aggraver la situation.

---

### ■ L'action du glucagon est, en général, opposée à celle de l'insuline

---

Même si l'insuline joue un rôle essentiel dans les ajustements du métabolisme en phase post-prandiale et de jeûne, le produit de sécrétion des cellules  $\alpha$  du pancréas, le **glucagon** est également important. Pour beaucoup de physiologistes les cellules  $\beta$  sécrétant l'insuline et les cellules  $\alpha$  sécrétant le glucagon forment un couple endocrine dont les effets combinés sont essentiels pour le bon fonctionnement du métabolisme énergétique.

Le glucagon agit sur beaucoup des processus métaboliques influencés par l'insuline et dans la plupart des cas de façon opposée. Le principal lieu d'action de glucagon est le foie où il exerce

différents effets sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

### ACTION SUR LES GLUCIDES

L'effet global du glucagon est d'augmenter la production et la libération par le foie de glucose dont il fait monter la concentration dans le sang. Il exerce cet effet en s'opposant à la synthèse de glycogène, en facilitant la glycogénolyse et en stimulant la glucogénèse.

### ACTION SUR LES LIPIDES

Les effets du glucagon sur le métabolisme des lipides sont aussi opposés à ceux de l'insuline en ce qu'il favorise la lipolyse et inhibe la synthèse des triglycérides, faisant ainsi monter la concentration des acides gras dans le sang.

### ACTION SUR LES PROTÉINES

Le glucagon favorise le catabolisme des protéines par le foie mais n'a guère d'effet sur la concentration des acides aminés dans le sang car il n'agit pas sur les protéines musculaires qui constituent la masse de protéines la plus importante dans l'organisme.

---

### ■ La sécrétion du glucagon augmente en période post-prandiale

---

Si l'on prend en compte les effets du glucagon sur le catabolisme des stocks d'énergie, on peut trouver logique que sa sécrétion augmente à jeun et diminue durant la période de digestion et d'absorption, à l'opposé de celle de l'insuline. De fait, l'insuline est souvent considérée comme l'hormone de la fête, le glucagon comme celle du jeûne. L'insuline tend à stocker les nutriments quand ils sont à forte concentration dans le sang comme après un repas, tandis que le glucagon favorise le catabolisme des nutriments stockés entre les repas de façon à soutenir leur concentration dans le sang, notamment celle du glucose.

Comme dans le cas de l'insuline, le principal facteur dont dépend la sécrétion de glucagon est l'action directe de la concentration de glucose sur le pancréas endocrine ; dans le cas du glucagon, c'est la chute de la glycémie qui stimule la sécrétion des cellules  $\alpha$  du pancréas. L'effet hyperglycémiant de cette hormone tend à faire remonter la glycémie vers sa valeur normale. À l'inverse, l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang, par exemple après les repas, s'oppose à la sécrétion de glucagon ce qui, là encore, tend à normaliser la glycémie.

---

### ■ L'insuline et le glucagon font équipe pour stabiliser la concentration dans le sang du glucose et des acides gras

---

Il y a donc un effet de rétroaction négative directe de la concentration du glucose dans le sang sur les cellules  $\alpha$  et sur les cellules  $\beta$  mais en sens inverse. En d'autres mots, l'augmentation de la glycémie s'oppose à la sécrétion de glucagon et stimule celle de l'insuline, tandis que sa baisse stimule la sécrétion de glucagon et s'oppose à celle de l'insuline (● figure 17-27). Comme le glucagon fait monter la glycémie tandis que l'insuline la fait baisser, les variations de la sécrétion de ces deux hormones contribuent à maintenir la concentration du glucose dans le sang à l'intérieur de sa faible étendue de variation normale.



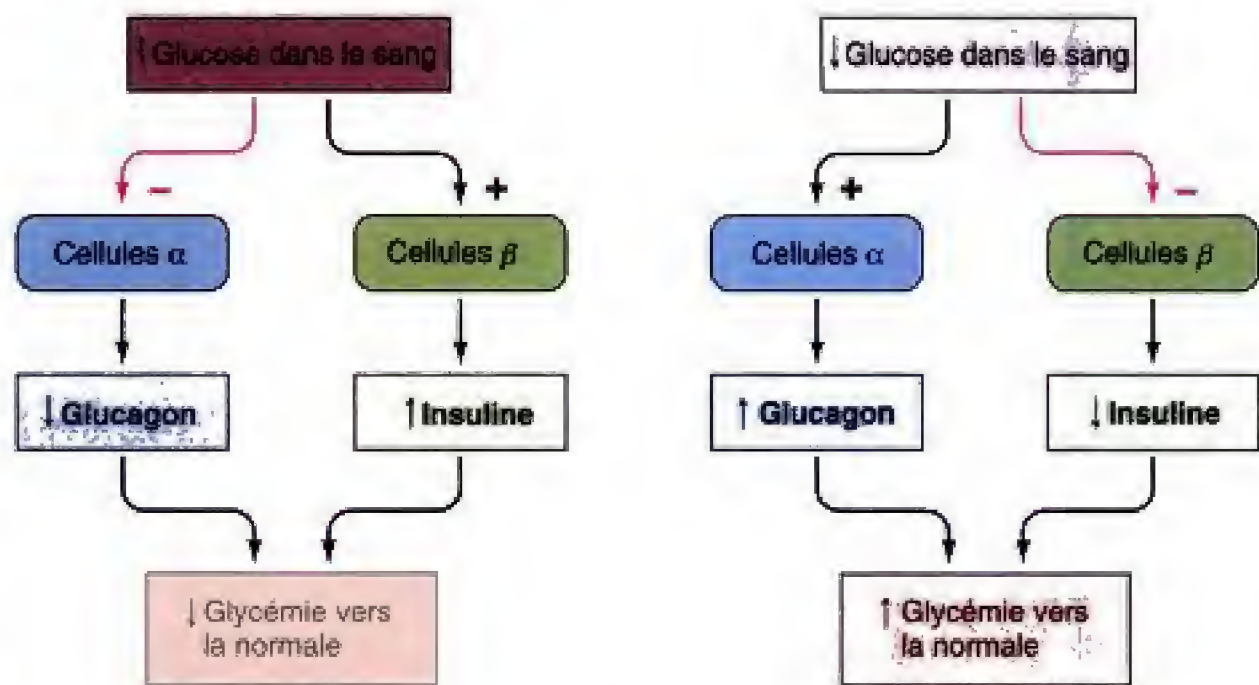
On ne connaît guère de manifestations cliniques dues en propre à l'excès ou au manque de glucagon.

### ■ L'adrénaline, le cortisol et l'hormone somatotrope ont aussi des effets propres sur le métabolisme

Le rôle des hormones pancréatiques dans le métabolisme énergétique est primordial. D'autres hormones exercent cependant des effets directs sur le métabolisme indépendamment toutefois des ajustements de celui-ci aux périodes d'absorption et de jeûne (▲ tableau 17-7).

Les hormones du stress, adrénaline et cortisol, augmentent toutes deux la concentration dans le sang du glucose et des acides gras. En plus, le cortisol mobilise des acides aminés en

favorisant le catabolisme des protéines. Ni l'une ni l'autre de ces hormones n'ont un rôle important dans le métabolisme énergétique.



● FIGURE 17-27

Actions complémentaires du glucagon et de l'insuline. Effets opposés du glucagon et de l'insuline sur le glucose sanguin en cas d'absorption d'un repas riche en protéines.

▲ TABLEAU 17-7

Contrôle hormonal du métabolisme en résumé

| HORMONE                    | PRINCIPAUX EFFETS MÉTABOLIQUES |                                   |                                     |                                     | CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION                                         |                                                                                                                                         |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | Effet sur le glucose du sang   | Effet sur les acides gras du sang | Effet sur les acides aminés du sang | Effet sur les protéines musculaires | Principal stimulus de la sécrétion                               | Principal rôle dans le métabolisme                                                                                                      |
| <b>Insuline</b>            | ↓                              | ↓                                 | ↓                                   | ↑                                   | ↑ Glucose dans le sang                                           | Rôle fondamental pour la régulation du métabolisme postprandial et du jeûne                                                             |
| <b>Glucagon</b>            | ↑                              | ↑                                 | Pas d'effet                         | Pas d'effet                         | ↓ Glucose dans le sang                                           | Régulation du métabolisme postprandial et en liaison avec l'insuline du jeûne                                                           |
| <b>Adrénaline</b>          | ↑                              | ↑                                 | Pas d'effet                         | Pas d'effet                         | Stimulation sympathique au cours du stress                       | Approvisionnement en énergie en cas d'urgence                                                                                           |
| <b>Cortisol</b>            | ↑                              | ↑                                 | ↑                                   | ↓                                   | Situation stressante                                             | Mobilisation de « combustibles » et matériaux de base des synthèses au cours du stress                                                  |
| <b>Hormone somatotrope</b> | ↑                              | ↑                                 | ↓                                   | ↑                                   | Sommeil profond<br>Situation stressante<br>Exercice<br>↓ Glucose | Normalement peu de rôle dans le métabolisme ; mobilisation de « combustibles » et économie de glucose au cours de situations épuisantes |

↑ = augmentation  
↓ = diminution



envisager ces deux mécanismes en commençant par l'étude du remaniement osseux et par l'effet de PTH sur lui.

## ■ L'os est en perpétuel remaniement

Il faut se souvenir que l'os est un tissu vivant constitué par une matrice organique imprégnée de cristaux de sels de calcium et de phosphate et que 99 % du calcium de l'organisme sont contenus dans les os. En mobilisant du  $\text{Ca}^{2+}$  stocké dans le tissu osseux, le PTH fait remonter la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  du plasma dès qu'elle tend à baisser.

Malgré leur apparence inerte, les os sont le siège de remaniements continuels. La formation et la résorption d'os ont lieu de façon concomitante de sorte que l'os est remodelé en permanence ; l'on considère que le squelette de l'adulte est complètement renouvelé tous les 10 ans. Le remodelage des os : 1) entretient les propriétés mécaniques du squelette et 2) contribue à la régulation de la concentration du  $\text{Ca}^{2+}$  libre dans le plasma. Comment cela se fait-il ?

Il faut se souvenir qu'il y a trois types de cellules dans le tissu osseux. Les *ostéoblastes* sécrètent la matrice organique sur laquelle précipitent les cristaux de phosphate de calcium. Les *ostéocytes* sont les ostéoblastes « en retraite » emprisonnés entre les parois osseuses qu'ils ont formées autour d'eux. Les *ostéoclastes* résorbent l'os voisin grâce à la production d'acides qui solubilisent les cristaux de phosphate de calcium et d'enzymes qui dégradent la matrice organique. Il y a en permanence dans l'os conflit d'intérêt entre les ostéoblastes constructeurs et les ostéoclastes destructeurs d'os. Pendant la plus grande partie de l'âge adulte la construction et la destruction d'os s'équilibrent de sorte que la masse osseuse est relativement stable durant cette période. Au cours de la croissance, la construction l'emporte sur la destruction osseuse grâce à l'action de STH et de IGF.

## ■ Les contraintes mécaniques favorisent la formation d'os

Les contraintes mécaniques font pencher la balance en faveur de la formation d'os en causant l'augmentation de la masse et de la solidité osseuses. Des facteurs mécaniques contribuent à ajuster la solidité des os aux efforts auxquels ils sont soumis. La formation d'os est d'autant plus importante que les tractions et la compressions auxquelles sont soumis les os sont plus grandes ; les os des athlètes sont plus solides et plus volumineux que ceux des sujets sédentaires.

À l'opposé, la résorption l'emporte sur la formation d'os en réponse à la suppression des contraintes mécaniques. Par exemple il y a perte de tissu osseux en cas d'alitement prolongé ou de vol en apesanteur de longue durée. Les premiers astronautes ont perdu jusqu'à 20 % de leur capital osseux pendant les vols en orbite ; l'exercice physique réduit ou supprime la perte de tissu osseux.

La masse osseuse diminue avec le vieillissement. La densité osseuse est maximale vers 30 ans et commence à diminuer vers 40 ans. Vers la cinquantaine ou la soixantaine la résorption osseuse dépasse souvent la formation osseuse. Le résultat est la diminution de la masse osseuse appelée *ostéoporose* (du grec *ostêon*, os et *poros*, passage) (● figure 17-28) qui est caractérisée par la moindre formation de matrice extracellulaire par suite de la diminution

d'activité des ostéoblastes et/ou par l'activité accrue des ostéoclastes plutôt que par l'insuffisance de la calcification osseuse. Les causes de l'ostéoporose sont mal connues. La concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$  est normale de même que la PTH. L'ostéoporose est fréquente après la ménopause ce qui fait penser que la disparition des œstrogènes joue un rôle. La poursuite d'une activité physique retarde ou mieux prévient la perte osseuse même chez les sujets âgés.

## ■ La PTH favorise le transfert du $\text{Ca}^{2+}$ des os au plasma

À côté des facteurs mécaniques qui ont un rôle dans la solidité des os, la PTH se sert des os pendant toute l'existence comme d'une banque de dépôt dont elle retire du  $\text{Ca}^{2+}$  à la demande pour stabiliser la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  libre dans le plasma. La PTH fait monter la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  du plasma de deux façons.

1. L'effet immédiat de la PTH est de promouvoir le transfert rapide vers le plasma de  $\text{Ca}^{2+}$  contenu dans le liquide qui remplit le réseau des canalicules de l'os. Nous avons vu que de longs prolongements cytoplasmiques des ostéocytes emprisonnés sont situés dans le réseau des canalicules osseux par où se font les échanges entre eux et la circulation par l'intermédiaire du liquide qui entoure ces prolongements. La PTH réalise le transfert rapide de  $\text{Ca}^{2+}$  grâce à une pompe  $\text{Ca}^{2+}$  de la membrane des prolongements cytoplasmiques. Cette pompe favorise le déplacement de  $\text{Ca}^{2+}$  du liquide osseux vers les ostéocytes qui le transfèrent dans le plasma circulant dans les capillaires de l'os. C'est ainsi que PTH retire  $\text{Ca}^{2+}$  d'une « billetterie rapide » sans « rien retirer du coffre », c'est-à-dire sans causer d'atteinte à l'intégrité de la structure osseuse. Normalement cet échange suffit à stabiliser la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le plasma.

### ● FIGURE 17-28

Comparaison d'os normal et ostéoporotique. Noter la raréfaction de l'os en cas d'ostéoporose.



Os normal

Os ostéoporotique



Note clinique La masse osseuse diminue avec le vieillissement. La densité osseuse est maximale vers 30 ans et commence à diminuer vers 40 ans. Vers la cinquantaine ou la soixantaine la résorption osseuse dépasse souvent la formation osseuse. Le résultat est la diminution de la masse osseuse appelée *ostéoporose* (du grec *ostêon*, os et *poros*, passage) (● figure 17-28) qui est caractérisée par la moindre formation de matrice extracellulaire par suite de la diminution



- La principale hormone sécrétée par la médullosurrénale, l'adrénaline, renforce les effets de la stimulation du système nerveux sympathique et contribue à la régulation de la pression artérielle. Elle contribue aussi indirectement à l'homéostasie en participant à la préparation de l'organisme à la fuite ou au combat grâce à l'augmentation de la concentration dans le sang de glucose et d'acides gras qui fournissent l'énergie nécessaire au surcroît d'activité physique.
- Les deux hormones sécrétées par le pancréas endocrine, l'insuline et le glucagon, sont responsables des modifications des voies métaboliques selon que l'organisme est en période digestive

ou à jeun, modifications dont l'effet est de stabiliser la concentration dans le sang des molécules de nutriments.

- L'hormone parathyroïde (PTH) sécrétée par les glandes du même nom est cruciale pour le maintien à sa valeur normale de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le plasma. La PTH est vitale à cause de l'importance de  $\text{Ca}^{2+}$  dans de multiples phénomènes cellulaires et notamment pour l'excitabilité neuromusculaire. En l'absence de PTH la mort survient rapidement du fait de l'asphyxie causée par la contracture des muscles respiratoires.

Indépendamment de l'homéostasie, des hormones dirigent la croissance et contrôlent la plupart des propriétés et des fonctions de l'appareil reproducteur.

## RÉSUMÉ DU CHAPITRE

### Principes généraux d'endocrinologie (pp. 529-535)

- Les hormones sont des messagers chimiques à long rayon d'action sécrétés dans le sang par des glandes (ou des cellules) endocrines dépourvues de canal excréteur et transportés par le sang jusqu'à des cellules-cibles spécifiques dont ils modifient le fonctionnement en modifiant l'activité de protéines intracellulaires (cf. *tableau 17-1*, pp. 533-535).
- Alors même que les hormones sont transportées par le sang vers toutes les cellules, elles agissent seulement sur les cellules-cibles équipées des récepteurs spécifiques auxquels elles se lient.
- Les hormones appartiennent à deux grandes classes en fonction de leur solubilité : les hormones hydrophiles (peptides et catécholamines) et les hormones liposolubles (stéroïdes et hormone thyroïde).
- Le système endocrine a une importance toute particulière pour contrôler le métabolisme énergétique, l'équilibre hydro-électrolytique, la croissance et la reproduction (cf. *tableau 17-1*).
- Certaines hormones sont trophiques c'est-à-dire qu'elles stimulent et entretiennent d'autres glandes endocrines.
- La concentration plasmatique de chaque hormone est contrôlée normalement par deux types de messages : 1) message nerveux qui stimule la sécrétion en réponse à un besoin particulier et commande aussi les variations circadiennes de la sécrétion et 2) message chimique porté par une autre hormone qui peut être stimulant dans le cas d'une hormone trophique ou inhibiteur dans le cas de la rétroaction négative exercée par l'hormone d'une glande cible (cf. *figures 17-2 et 17-3*).

### Épiphyse et rythmes circadiens (pp. 536-537)

- Le noyau suprachiasmatique (NSC) est l'horloge maîtresse de l'organisme. Des variations spontanées de la concentration de protéines d'horloge dans le SNC entraînent des modifications cycliques des décharges neuronales produites dans cette région. Chaque cycle dure approximativement une journée et entraîne le rythme circadien.
- Le rythme inhérent à cet oscillateur endogène est un peu plus long que 24 heures. Par conséquent, le rythme circadien propre de l'organisme doit être entraîné quotidiennement par les signaux en provenance de l'environnement de sorte que les rythmes internes soient synchronisés avec le cycle veille/sommeil.
- Il y a dans les yeux des récepteurs sensibles à la lumière qui n'interviennent pas dans la vision et qui envoient des messages au SNC. Sous l'influence de celui-ci, la sécrétion de l'hormone méla-

tonine par l'épiphyse fluctue en rythme avec le cycle lumière/obscurité, diminuant à la lumière et augmentant à l'obscurité. On pense que la mélatonine synchronise les rythmes circadiens endogènes de l'organisme tels que des sécrétions hormonales et la température du corps avec des signaux extérieurs externes comme le cycle lumière/obscurité.

### Hypothalamus et hypophyse (pp. 537-542)

- L'hypophyse est faite de deux lobes distincts, l'hypophyse postérieure et l'hypophyse antérieure (cf. *figure 17-4*).
- L'hypothalamus, une région du cerveau, sécrète neuf hormones peptidiques : deux d'entre elles sont stockées dans l'hypophyse postérieure et sept atteignent par un vaisseau particulier — le système porte hypothalamo-hypophysaire — l'hypophyse antérieure où elles contrôlent la sécrétion d'une hormone particulière de celle-ci (cf. *figures 17-5 et 17-8*).
- L'hypophyse postérieure est un prolongement nerveux de l'hypothalamus. Deux petits peptides, l'hormone antidiurétique (vasopressine) et l'ocytocine, sont synthétisés dans le corps cellulaire de neurones situés dans l'hypothalamus, transportés le long de l'axone et stockés dans les terminaisons situées dans l'hypophyse postérieure. Ces hormones sécrétées par des neurones différents sont libérées dans le sang séparément sous l'effet de potentiel d'actions venant de l'hypothalamus. 1) L'hormone antidiurétique conserve l'eau durant la formation de l'urine et 2) l'ocytocine stimule les contractions utérines pendant l'accouchement et l'éjection du lait pendant l'allaitement (cf. *figure 17-5*).
- L'hypophyse antérieure produit six hormones peptidiques. Cinq sont des hormones trophiques 1) l'hormone thyroïdienne (TSH) stimule la sécrétion d'hormone thyroïde ; 2) hormone adrénocorticotrope (ACTH) stimule la sécrétion de cortisol par la corticosurrénale ; 3) et 4) les hormones gonadotropes — hormone folliculo-stimulante et hormone lutéinisante — stimulent la production de gamètes (ovule ou spermatozoïdes) ainsi que la sécrétion des hormones sexuelles ; 5) l'hormone somatotrope (hormone de croissance) stimule indirectement la croissance en causant la sécrétion des somatomédines qui agissent sur les os et les tissus mous ; 6) la prolactine stimule la production de lait et n'a pas d'effets trophique pour d'autres glandes endocrines (cf. *figure 17-6*).
- L'hypophyse antérieure sécrète ses hormones dans le sang en réponse à des hormones stimulantes et inhibitrices de l'hypothalamus. Celui-ci est à son tour sous la dépendance de facteurs hormonaux et nerveux (cf. *figures 17-7 et 17-8 et tableau 17-2*).



endocrine du pancréas. L'autre hormone pancréatique, le glucagon, est sécrétée par les cellules  $\alpha$  des îlots (cf. *tableau 17-7, p. 572*).

- L'insuline favorise l'anabolisme ; elle stimule l'entrée du glucose, des acides gras et des acides aminés dans les cellules ainsi que leur conversion en glycogène, triglycérides et protéines, respectivement. Ce faisant, elle abaisse la concentration de ces petites molécules organiques dans le sang.
- La sécrétion d'insuline augmente pendant la phase d'absorption, en grande partie à cause de l'effet stimulant direct du glucose sur les cellules  $\beta$  ; pendant cette période, elle est le principal facteur qui oriente l'activité métabolique vers l'anabolisme (cf. *figures 17-25 et 17-27*).
- Entre les phases d'absorption, le glucagon mobilise les petites molécules riches en énergie à partir des réserves. Le glucagon, qui est sécrété en réponse à l'effet direct de la baisse de la concentration de glucose dans le sang sur les cellules  $\alpha$  du pancréas a en gros des effets opposés à ceux de l'insuline (cf. *figure 17-27*).

#### Contrôle endocrine du métabolisme du calcium (pp. 573-577)

- Les modifications de la concentration du  $\text{Ca}^{2+}$  libre et diffusible, qui est responsable des effets biologiques de cet ion, ont des effets importants et menaçants, tout particulièrement sur l'excitabilité neuromusculaire. Celle-ci est réduite par l'hypercalcémie et accrue par l'hypocalcémie. Si celle-ci est suffisamment sévère il peut y avoir contracture mortelle des muscles respiratoires.
- Trois hormones contribuent à la régulation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  (et de façon concomitante à celle de  $\text{PO}_4^{3-}$ ) dans le plasma : l'hormone parathyroïde (PTH), la calcitonine et la vitamine D activée.
- La PTH, dont la sécrétion augmente sous l'effet direct de la baisse de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le plasma, agit sur le tissu osseux, les reins et l'intestin pour faire remonter cette concentration. Ce faisant elle prévient les conséquences potentiellement

fatales de l'hypocalcémie. L'effet spécifique de la PTH sur l'os est de favoriser à court terme le déplacement de  $\text{Ca}^{2+}$  du liquide contenu dans les canalicules de l'os vers le sang et de causer à plus long terme la résorption osseuse en stimulant les ostéoclastes (cellules qui dissolvent le tissu osseux) (cf. *figures 17-29 et 17-30*).

- La dissolution des cristaux de phosphate de calcium de l'os libère dans le plasma du  $\text{PO}_4^{3-}$  en même temps que du  $\text{Ca}^{2+}$ . La PTH a deux effets sur le rein. D'une part, elle augmente la réabsorption du  $\text{Ca}^{2+}$  filtré ce qui réduit son excrétion urinaire et fait monter sa concentration dans le sang. D'autre part, elle réduit la réabsorption de  $\text{PO}_4^{3-}$  ce qui augmente son excrétion urinaire et fait baisser sa concentration dans le plasma. Ceci est important car sans cela, l'augmentation de la concentration de  $\text{PO}_4^{3-}$  dans le plasma entraînerait la redéposition de  $\text{Ca}^{2+}$  dans l'os.
- De plus la PTH promeut l'activation de la vitamine D qui, à son tour, stimule l'absorption de  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{PO}_4^{3-}$  par l'intestin (cf. *figure 17-30*).
- La vitamine D peut être synthétisée dans la peau à partir d'un dérivé du cholestérol en cas d'exposition au soleil ; fréquemment cette source de vitamine D endogène est insuffisante et il faut un apport de vitamine D additionnelle par l'alimentation. Quelle qu'en soit l'origine, la vitamine D doit être activée par des réactions enzymatiques dans le foie et les reins qui sont le lieu où la PTH stimule l'activation de la vitamine D. La vitamine D doit être activée pour pouvoir agir sur l'absorption de  $\text{Ca}^{2+}$  par l'intestin.
- La calcitonine, qui est produite par les cellules C de la thyroïde, est la troisième hormone qui contribue à la régulation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le sang. Sous l'effet d'une rétroaction négative, elle est sécrétée en réponse à l'augmentation de cette concentration et s'y oppose en inhibant l'activité des ostéoclastes. La calcitonine ne joue un rôle important que dans les cas peu fréquents d'hypercalcémie (cf. *figure 17-29*).

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (Réponses p. A-46).

1. Vrai ou faux. Toutes les glandes endocrines ont exclusivement une fonction endocrine.
2. Vrai ou faux. La concentration d'hormone somatotrope dans le sang n'est pas plus forte chez l'enfant en croissance que chez l'adulte.
3. Vrai ou faux. Des hormones sexuelles mâles sont produites par le cortex surrénal dans les deux sexes.
4. Vrai ou faux. Les excédents de glucose et d'acides aminés et aussi ceux d'acides gras peuvent être mis en réserve sous forme de triglycérides.
5. Vrai ou faux. L'insuline est la seule hormone capable de faire baisser la concentration de glucose dans le sang.
6. Vrai ou faux. Tout le  $\text{Ca}^{2+}$  ingéré est absorbé par l'intestin.
7. Une hormone dont le rôle principal est de stimuler le fonctionnement d'une autre glande endocrine est du point fonctionnel une hormone \_\_\_\_\_.
8. Le \_\_\_\_\_ de l'hypothalamus est l'horloge biologique maitresse dans l'organisme.
9. L'activité du \_\_\_\_\_ est responsable de l'allongement des os longs.

10. La cavité des follicules de la glande thyroïde est remplie de \_\_\_\_\_ dont le principal constituant est une grosse glycoprotéine appelée \_\_\_\_\_.
11. La conversion du glucose en glycogène est la \_\_\_\_\_. La dégradation du glycogène en glucose est la \_\_\_\_\_. La conversion d'acides aminés en glycogène est la \_\_\_\_\_.
12. Les trois compartiments avec lesquels le  $\text{Ca}^{2+}$  du LEC est échangé sont \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, et \_\_\_\_\_.
13. Indiquer les relations entre les hormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal en utilisant le code ci-dessous pour identifier l'hormone correspondant à chaque emplacement vide : (a) cortisol ; (b) ACTH ; (c) CRH
  - (1) \_\_\_\_\_ de l'hypothalamus stimule la sécrétion de
  - (2) \_\_\_\_\_ par l'hypophyse antérieure.
  - (3) \_\_\_\_\_ à son tour stimule la sécrétion de
  - (4) \_\_\_\_\_ par la corticosurrénale. Par rétroaction négative,
  - (5) \_\_\_\_\_ inhibe la sécrétion de (6) \_\_\_\_\_
  - et, de plus, réduit la sensibilité de l'hypophyse antérieure à
  - (7) \_\_\_\_\_.



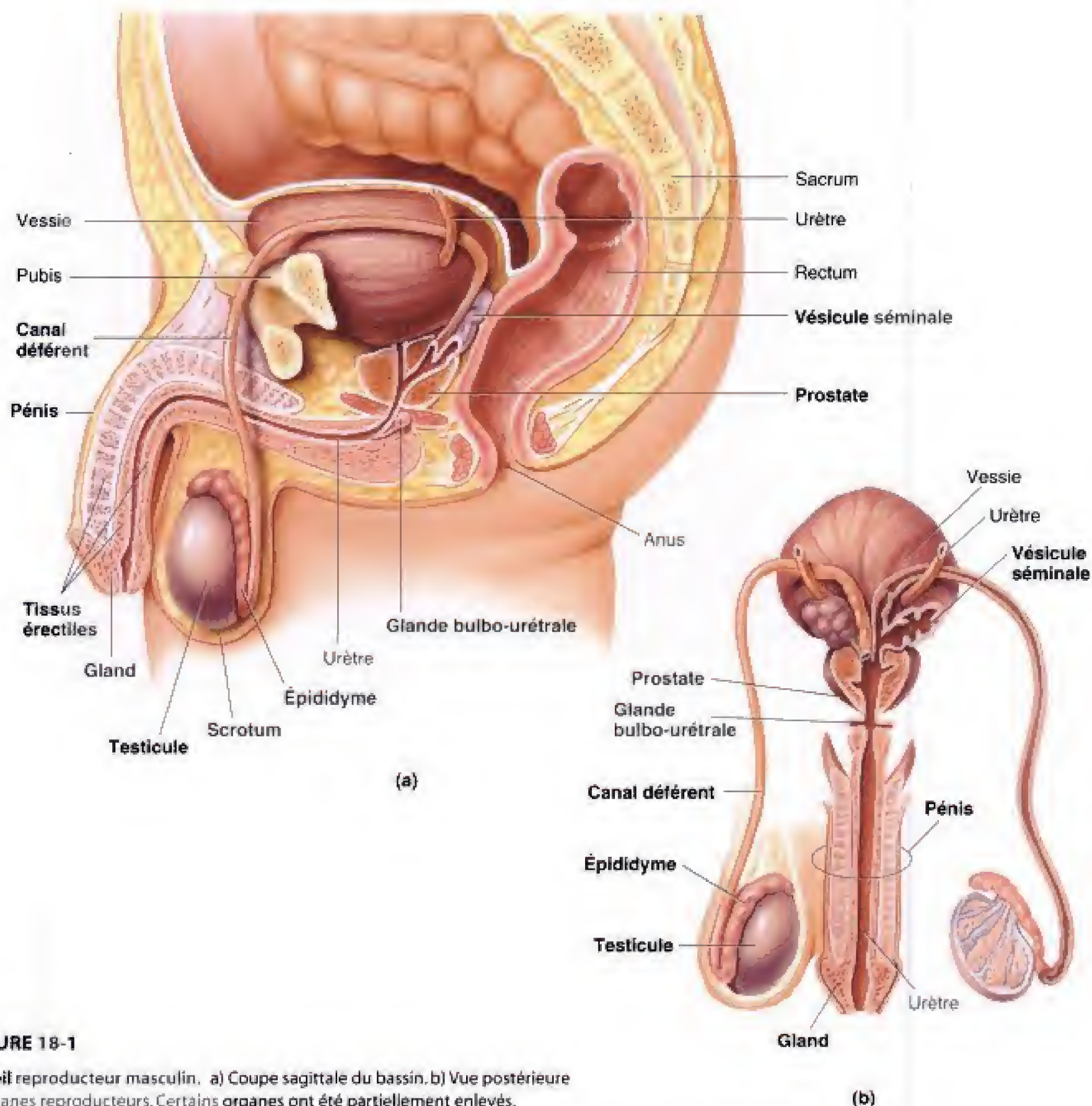
## Système reproducteur



Le fonctionnement normal du **système reproducteur** ne contribue pas à l'homéostasie et n'est pas nécessaire à la survie mais il est essentiel pour la perpétuation de

l'espèce. C'est grâce à lui que le génome de chaque espèce survit aux individus et est transmis de génération en génération.





● FIGURE 18-1

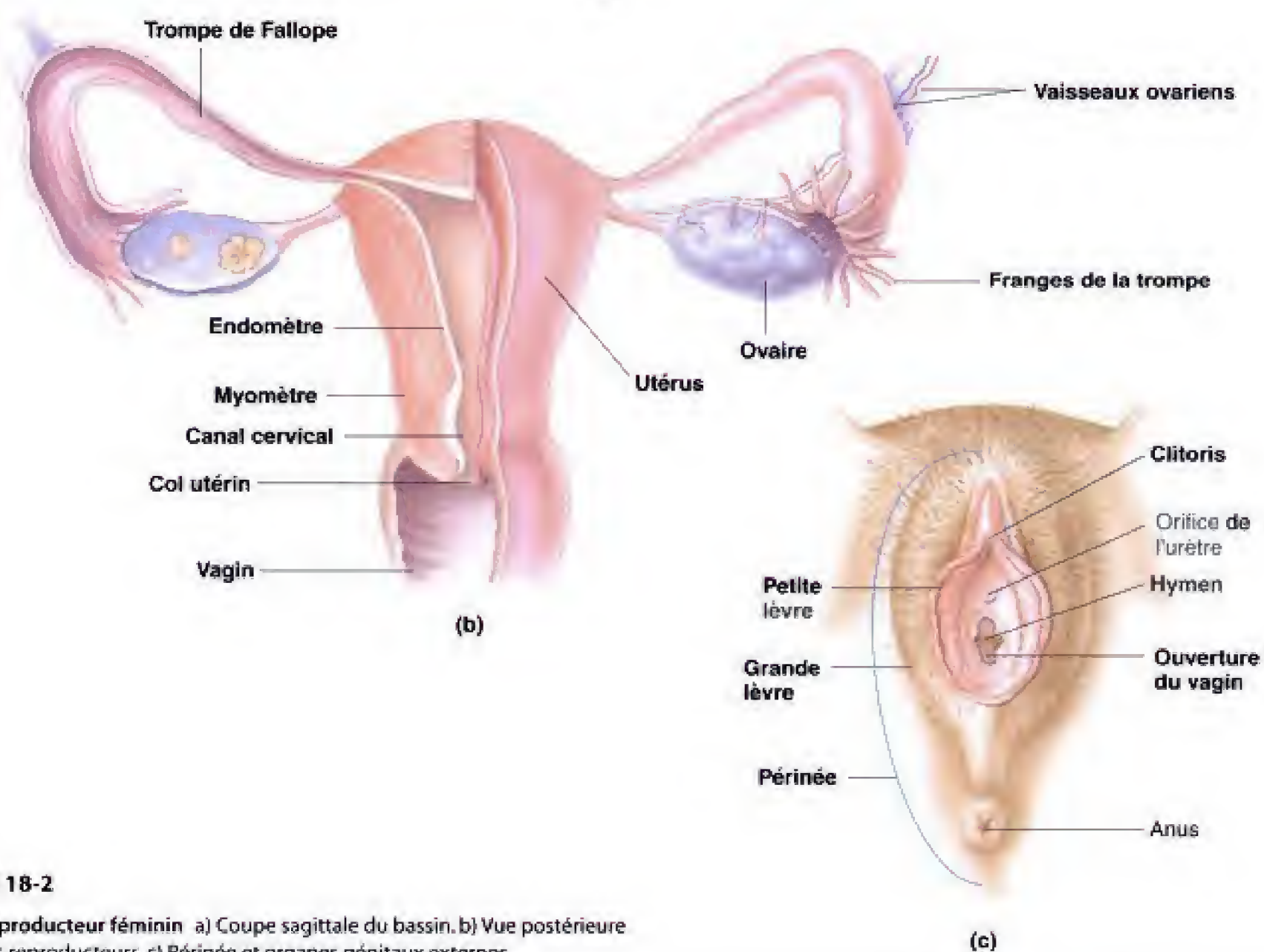
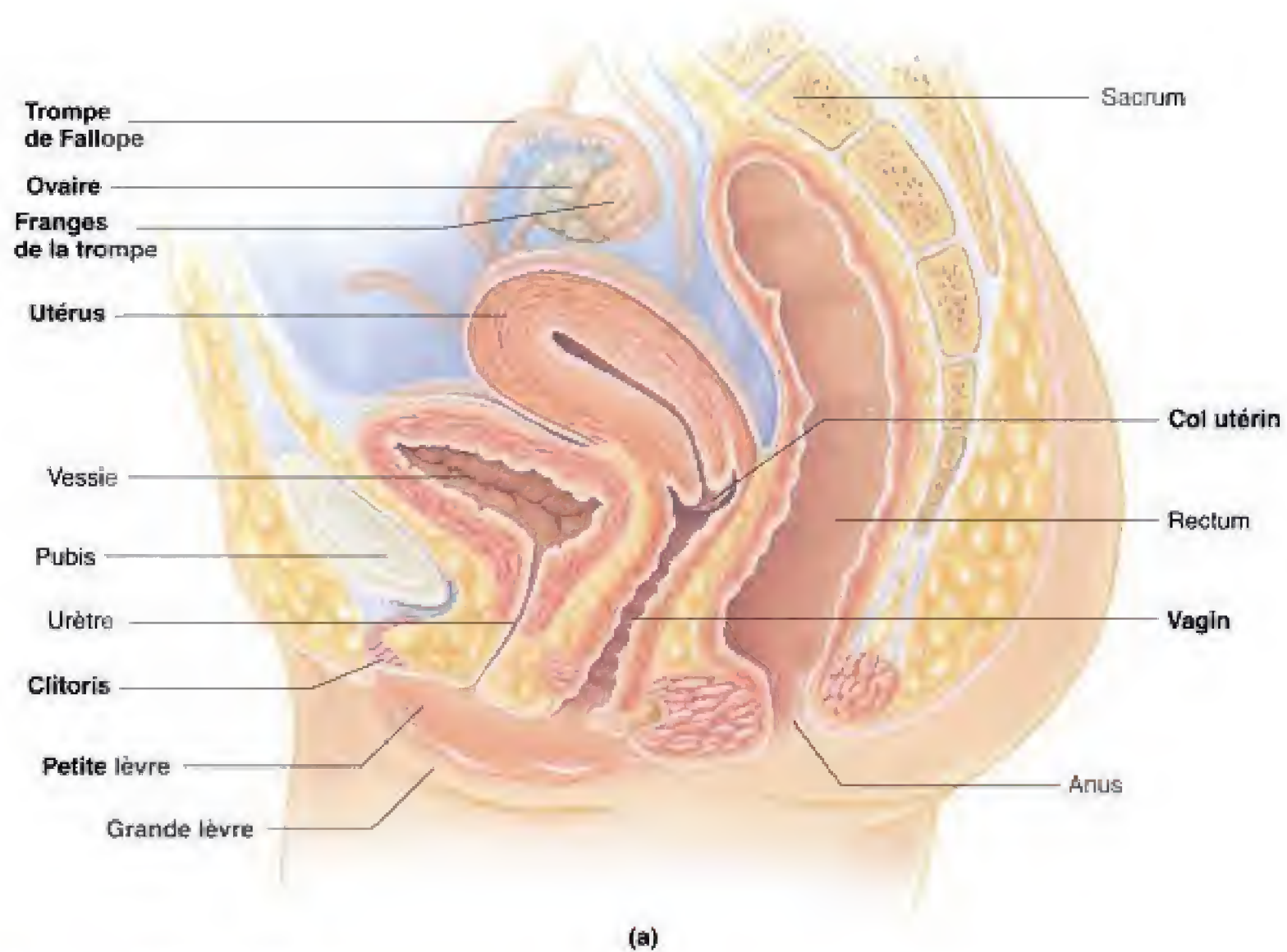
Appareil reproducteur masculin. a) Coupe sagittale du bassin. b) Vue postérieure des organes reproducteurs. Certains organes ont été partiellement enlevés.

## ■ La gamétogenèse se fait par méiose

La plupart des cellules somatiques ont la capacité de se reproduire, ce qui est essentiel pour la croissance, le remplacement et la réparation tissulaires. La division cellulaire porte sur le noyau et sur le cytoplasme. Dans les cellules somatiques la division du noyau se fait par mitose au cours de laquelle les chromosomes se dupliquent (forment une copie) après quoi les deux copies se séparent et gagnent chacune des deux cellules filles qui reçoivent ainsi un assortiment complet du matériel génétique (le nombre **diploïde** de chromosomes). Dans le cas des gamètes la division du noyau se fait par méiose de sorte que chacune des quatre cellules-filles reçoit seulement la moitié du matériel génétique, c'est-à-dire qu'elle a seulement vingt-trois chromosomes (le nombre **haploïde**) (cf. p. A-25).

Lors de la méiose d'une cellule germinale diploïde spécialisée il y a une seule répllication des chromosomes suivie de deux divisions cellulaires. Au cours de la première division méiotique les chromosomes qui se sont répliqués ne se séparent pas et restent ensemble. Les chromosomes doubles se disposent en paires homologues et les paires se séparent de sorte que chaque cellule fille reçoit seulement un chromosome double sur deux. Pendant la seconde division méiotique, les chromosomes doubles de chacune de deux cellules-filles se séparent et se répartissent dans deux nouvelles cellules-filles de sorte qu'il y a, en fin de compte, quatre cellules contenant chacune un demi-ensemble de chromosomes soit un seul membre de chaque paire. Pendant ces événements, les chromosomes homologues d'origine paternelle et maternelle se distribuent au hasard de sorte que chaque cellule fille contient un membre de chaque paire de chromosomes





● **FIGURE 18-2**

**Appareil reproducteur féminin** a) Coupe sagittale du bassin. b) Vue postérieure des organes reproducteurs. c) Périnée et organes génitaux externes



se différencier en testicules sous l'influence de la région du chromosome Y qui porte le gène *SRY* contenant le *facteur de différenciation testiculaire* dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Ce gène déclenche la série d'événements qui aboutissent au développement d'un individu de sexe masculin. Cette région *SRY* « masculinise » les gonades primitives, c'est-à-dire qu'elle les transforme en testicules (la différenciation sexuelle est soumise à une « cascade d'activation génétique » dans laquelle interviennent d'autres facteurs que le gène *SRY* aussi bien avant qu'après son expression, NdT). Comme les individus de sexe génétique féminin n'ont pas de gène *SRY* leurs gonades primitives ne reçoivent pas le signal qui les transformerait en testicules et, au lieu de cela, commencent à se différencier en ovaires vers la neuvième semaine de la vie intra-utérine.

## SEXE PHÉNOTYPIQUE

Le sexe phénotypique, qui est le sexe anatomique apparent du sujet, dépend du sexe gonadique déterminé génétiquement. Par **différenciation sexuelle** on entend le développement chez l'embryon des organes génitaux externes et du tractus génital caractéristiques du sexe masculin ou du sexe féminin. Comme dans le cas des gonades primitives indifférenciées, les embryons des deux sexes ont le potentiel de former les organes génitaux externes et le tractus génital masculin ou féminin. Par exemple le même tissu embryonnaire peut devenir pénis ou clitoris. La différenciation vers le système reproducteur masculin est due aux **androgènes** qui sont des hormones masculinisantes sécrétées par les testicules en développement et dont le plus puissant est la testostérone. L'absence d'androgènes chez les fœtus féminins est responsable du développement du système reproducteur féminin. Vers la dixième ou douzième semaine de la gestation, les sexes peuvent être aisément reconnus à l'aspect des organes génitaux externes.

Il faut retenir que les tissus reproducteurs indifférenciés de l'embryon se développent vers le type féminin en quelque sorte passivement parce qu'ils ne sont pas soumis à l'action des facteurs masculinisants. En l'absence d'hormone mâle testiculaire, le tractus génital et les organes génitaux féminins se développent quel que soit le sexe génétique. Les ovaires ne sont pas indispensables à la féminisation fœtale. Un tel mécanisme de contrôle de la différenciation sexuelle est approprié car le fœtus, quel que soit son sexe génétique, est exposé à l'influence de fortes concentrations d'hormones sexuelles féminines pendant toute la gestation. Si celles-ci contrôlaient le développement du tractus génital et des organes génitaux externes, tous les fœtus seraient féminisés.

## ERREURS DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE



Dans l'immense majorité des cas le sexe génétique et la différenciation sexuelle sont cohérents ; un mâle génétique est anatomiquement et fonctionnellement mâle, et la même cohérence existe dans le sexe féminin.

Occasionnellement il y a désaccord entre le sexe génétique et le sexe anatomique en raison d'erreurs survenues au cours de la différenciation sexuelle comme dans les exemples suivants :

- Si les testicules ne se différencient pas correctement et ne sécrètent pas d'androgènes, il y a développement anatomique féminin chez un individu génétiquement mâle et évidemment stérile. De même un individu génétiquement mâle dont les cellules-

cibles sont dépourvues de récepteurs de la testostérone est féminisé alors même que les testicules la sécrètent en quantité adéquate (cf. testicule féminisant, p. 532).

- Les corticosurrénales sécrètent normalement un androgène faible, la *déhydroépiandrosterone* en quantité insuffisante pour masculiniser un individu génétiquement féminin. Toutefois la sécrétion excessive de cette hormone (par suite d'un défaut dans la cascade d'enzymes de la synthèse des corticostéroïdes) pendant la période critique de la différenciation sexuelle entraîne chez des fœtus génétiquement féminin la masculinisation (cf. syndrome adrénogénital, p. 557).

La discordance entre le sexe génétique et le sexe apparent n'est parfois reconnue qu'à la puberté et cette découverte est cause d'une crise d'identité sexuelle dont le retentissement psychologique est grave. Par exemple, un individu génétiquement féminin et ayant des ovaires mais des organes génitaux externes masculins peut être considéré et élevé comme un garçon jusqu'à ce que le développement des seins (dû au démarrage de la sécrétion ovarienne) et l'absence d'apparition de barbe révèlent l'existence du problème. Il est donc extrêmement important de ne pas méconnaître un problème de différenciation sexuelle dès l'enfance. Une fois qu'un sexe a été assigné, il est possible de le renforcer si c'est nécessaire par un traitement hormonal et chirurgical de sorte que le développement psychoaffectif soit aussi normal que possible. Des troubles mineurs de la différenciation sexuelle se révèlent parfois par la stérilité.

## PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION MASCULINE

Les testicules dérivent de la crête gonadique embryonnaire située à l'arrière de la cavité abdominale. Dans les derniers mois de la vie fœtale ils amorcent une lente descente et sortent de la cavité abdominale par le canal inguinal pour terminer dans le scrotum, dont chaque testicule occupe la moitié correspondante. C'est la testostérone produite par les testicules du fœtus qui est responsable de la descente des testicules. Celle-ci est habituellement terminée vers le septième mois de la vie fœtale de sorte que, à la naissance, elle est complète chez 98 % des bébés.



Il n'en est pas de même chez de nombreux prématurés dont les testicules sont encore dans le canal inguinal à la naissance. Dans la plupart des cas la descente se complète spontanément avant la puberté ou peut être favorisée par l'administration de testostérone. Il est rare que les testicules ne soient pas descendus à l'âge adulte ; c'est ce qui est appelé la **cryptorchidie** (du grec *kryptos*, caché et *orkhis*, testicule).

### ■ Dans le scrotum, les testicules bénéficient d'un environnement moins chaud essentiel pour la spermatogenèse

La température dans le scrotum est inférieure de plusieurs degrés Celsius à la température du noyau de l'organisme. La descente des testicules dans cet environnement moins chaud est essentielle car la spermatogenèse est sensible à la température et ne peut pas avoir lieu à la température du noyau. Un sujet atteint de cryptorchidie ne produit donc pas de spermatozoïdes viables.



La position du scrotum par rapport à la cavité abdominale peut changer sous l'effet d'un réflexe spinal dont le rôle est important pour ajuster la température du scrotum. Dans un environnement froid, la contraction réflexe des muscles crémastrs fait remonter le scrotum et rapproche les testicules de l'environnement abdominal plus chaud. Inversement, le relâchement de ces muscles dans un environnement chaud rend le scrotum plus profond et éloigne les testicules du noyau chaud de l'organisme.

### Les cellules de Leydig des testicules sécrètent la testostérone masculinisante

Les testicules ont un double rôle : produire les spermatozoïdes et sécréter la testostérone. Les tubes séminifères très pelotonnés, où a lieu la spermatogenèse, occupent environ 80 % des testicules. Les cellules endocrines qui produisent la testostérone, les cellules de Leydig ou cellules interstitielles, sont situées dans le tissu conjonctif interstitiel qui occupe l'espace situé entre les tubes séminifères (● figure 18-4b). Les spermatozoïdes et la testostérone sont donc produits dans des parties du testicule de structure et de rôle différents.

La testostérone est une hormone stéroïde dérivée du cholestérol comme les hormones sexuelles féminines, œstrogènes et progestérone. Une partie de la testostérone produite est sécrétée dans le sang qui la transporte vers ses lieux d'action mais une bonne partie passe dans les tubes séminifères où son rôle est important dans la spermatogenèse.

Par la plupart de ses effets, la testostérone permet l'insémination (dépôt de spermatozoïdes dans les voies génitales de la partenaire). Les effets peuvent être groupés en cinq catégories : 1) effets sur le système reproducteur avant la naissance ; 2) effets sur les tissus spécifiques du sexe après la naissance ; 3) autres effets liés à la fonction reproductrice ; 4) effets sur les caractères sexuels secondaires et 5) effets sans rapports avec la reproduction (▲ tableau 18-1).

#### EFFETS SUR LE SYSTÈME REPRODUCTEUR AVANT LA NAISSANCE

Avant la naissance, la sécrétion de testostérone par les testicules est responsable de la masculinisation du tractus génital et des organes génitaux externes ainsi que de la descente des testicules dans le scrotum. Après la naissance, la sécrétion de testostérone cesse et le développement du système reproducteur s'arrête jusqu'à la puberté.

#### EFFETS SUR LES TISSUS SPÉCIFIQUES DU SEXE APRÈS LA NAISSANCE

La puberté est la période de développement du système reproducteur jusqu'alors non fonctionnel aboutissant à la maturité sexuelle et à l'aptitude à procréer. Elle commence habituellement entre dix et quatorze ans, environ deux ans plus tôt en moyenne chez les filles que chez les garçons. Elle s'étend habituellement sur trois à cinq ans et est faite d'un ensemble complexe de modifications endocrines, physiques et comportementales. L'adolescence ne se réduit pas à la puberté ; c'est l'ensemble des transformations qui caractérisent le passage de l'enfance à l'âge adulte et qui ne se limitent pas à la maturation sexuelle.

À la puberté, les cellules de Leydig recommencent à sécréter de la testostérone et la spermatogenèse débute dans les tubes séminifères. La testostérone est responsable de la croissance et de

la maturation de tout l'appareil génital masculin. Sous l'action de la poussée de testostérone à la puberté, les testicules grossissent et deviennent aptes à la spermatogenèse, les glandes sexuelles annexes augmentent de taille et deviennent sécrétrices, la taille du pénis et du scrotum augmente.

La permanence de la sécrétion de testostérone est nécessaire à la spermatogenèse et au maintien de l'état mature du système reproducteur pendant tout l'âge adulte. Après leur début à la puberté, la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse continuent pendant le reste de l'existence. L'activité des testicules décline progressivement à partir de quarante-cinq ou cinquante ans même si des septuagénaires continuent à avoir une activité sexuelle voire même à engendrer. La diminution de la production de testostérone n'est pas due à la moindre stimulation des testicules mais est probablement le fait d'altérations dégénératives de la microcirculation des testicules en rapport avec le vieillissement. Ce déclin progressif est parfois appelé andropause — ou ménopause de l'homme — quoi qu'il ne soit pas programmé comme l'est la ménopause féminine.

#### AUTRES EFFETS LIÉS À LA FONCTION REPRODUCTRICE

La testostérone est responsable de l'apparition de la libido à la puberté et contribue à l'appétence sexuelle de l'homme adulte. Dans l'espèce humaine, la libido est aussi influencée par de multiples facteurs socioculturels et psychologiques.

Toujours en relation avec la fonction de reproduction, la testostérone fait partie de la boucle de rétroaction normale dont dépend la sécrétion d'hormones gonadotropes par l'hypophyse antérieure (voir plus loin).

#### EFFETS SUR LES CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

Tous les caractères sexuels secondaires masculins dépendent de la testostérone. Ceci comporte : 1) la disposition masculine de la pilosité (par exemple la barbe, la pilosité du tronc et la calvitie chez les individus prédisposés) ; 2) la gravité de la voix causée par la croissance du larynx et l'épaississement des cordes vocales ; 3) la configuration masculine du corps (par exemple les épaules larges et la musculature importante des membres) due à la stimulation de la synthèse de protéines.

#### EFFETS SANS RAPPORTS AVEC LA REPRODUCTION

La testostérone a d'importants effets sans rapport avec la reproduction. Elle stimule l'anabolisme (synthèse) des protéines et la croissance des os ce qui contribue au développement de la musculature et à la poussée de croissance à la puberté. Paradoxalement, elle contribue à la soudure des cartilages de conjugaison et, par conséquent, à l'arrêt de la croissance (cf. p. 544).

Dans le règne animal, la testostérone est responsable de l'agressivité des mâles mais que, dans l'espèce humaine, elle influence d'autres comportements que le comportement sexuel est conjectural même si certains culturistes et certains athlètes qui prennent des stéroïdes anabolisants, analogues de la testostérone, semblent être particulièrement agressifs (cf. p. 222). Il n'est pas évident que les différences de comportement entre les sexes dans l'espèce humaine soient fonction d'influences hormonales plutôt que du conditionnement social.



## ▲ TABLEAU 18-1

### Effets de la testostérone

#### Avant la naissance

Masculinise le tractus génital et les organes génitaux externes

Favorise la descente des testicules dans le scrotum

#### Effets sur les tissus spécifiques sexuelles

Croissance et maturation du système reproducteur à la puberté

Essentielle pour la spermatogenèse

Entretien du tractus génital pendant la vie adulte

#### Autres effets sur la reproduction

Stimulation de la libido à la puberté

Contrôle de la sécrétion des hormones gonadotropes

#### Effects on Secondary Sexual Characteristics

Développement de la pilosité masculine (par exemple la barbe)

Mue de la voix par suite de l'épaississement des cordes vocales

Développement musculaire responsable du morphotype masculin

#### Actions autres que sur la reproduction

Stimulation de l'anabolisme des protéines

Croissance à la puberté et soudure des cartilages de conjugaison

Tendance au comportement agressif

## ■ La spermatogenèse est la production de spermatozoïdes abondants, mobiles, extrêmement spécialisés

La longueur totale des tubes séminifères dont les testicules sont remplis est d'environ 250 m (● figure 18-4a). Il y a deux types importants de cellules dans les tubes séminifères : les *cellules germinales* à tous les stades de leur différenciation en spermatozoïdes et les *cellules de soutien*, *cellules de Sertoli* qui fournissent une aide cruciale à la spermatogenèse (● figure 18-4b, c et d). La spermatogenèse est le processus complexe par lequel les spermatogonies, qui sont les cellules germinales primaires relativement peu différenciées et diploïdes (contenant l'assortiment complet de quarante-six chromosomes), prolifèrent et sont transformées en spermatozoïdes mobiles extrêmement différenciés et spécialisés contenant chacun un contingent haploïde de vingt-trois chromosomes.

Sur une vue en coupe au microscope la disposition anatomique des cellules germinales reflète la différenciation des spermatozoïdes, les cellules les moins différenciées étant à la périphérie et les spermatozoïdes différenciés étant dans la lumière du tube séminifère (● figure 18-4b, c et d). La transfor-

mation d'une spermatogonie en spermatozoïdes matures prend 64 jours. Plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes arrivent à maturité chaque jour. La spermatogenèse passe par trois grandes étapes : *prolifération mitotique*, *méiose* et *spermiogenèse* (● figure 18-5).

### PROLIFÉRATION MITOTIQUE

Les spermatogonies, situées à la périphérie des tubes séminifères, se divisent continuellement par mitose, chaque cellule fille ayant quarante-six chromosomes identiques à ceux de la cellule mère. Ceci fournit un apport permanent de nouvelles cellules germinales. Après la division mitotique, l'une des cellules filles reste une cellule germinale indifférenciée à la périphérie du tubule ce qui pérennise la lignée germinale. L'autre cellule fille amorce sa migration vers la lumière du tubule et la différenciation qui aboutiront au spermatozoïde libre dans la lumière. Dans l'espèce humaine cette cellule fille, dont proviennent les spermatozoïdes, passe par deux nouvelles divisions mitotiques donnant naissance à quatre spermatocytes de premier ordre identiques. Après la dernière mitose, le spermatocyte primaire passe par une phase de repos durant laquelle les chromosomes se dédoublent, sans que se séparent les deux brins, dans l'attente de la première méiose.

### MÉIOSE

Chaque spermatocyte de premier ordre (ayant quarante-six chromosomes) donne naissance à deux spermatocytes de second ordre (chacun ayant vingt-trois chromosomes doubles) au cours de la première méiose, et finalement à quatre spermatides (ayant chacun vingt-trois chromosomes simples) au terme de la seconde méiose.

Il n'y a plus de division cellulaire après cette étape de la spermatogenèse. Chaque spermatide est modifiée pour devenir un spermatozoïde. Du fait que chaque spermatogonie donne naissance par mitose à quatre spermatocytes de premier ordre et que chacun de ceux-ci donne quatre spermatides (spermatozoïdes en devenir), la séquence complète de la spermatogenèse aboutit théoriquement à seize spermatozoïdes pour chaque spermatogonie qui se divise. Cependant, il y a habituellement de la perte en chemin de sorte que le rendement est rarement aussi important.

### SPERMIOGENÈSE

Au terme des méioses, la structure des spermatides est encore proche de celle des spermatogonies à ceci près qu'ils ont moitié moins de chromosomes. La production de spermatozoïdes mobiles, très spécialisés nécessite de profondes modifications des spermatides. C'est la spermiogenèse. Les spermatozoïdes sont pour l'essentiel des cellules dont a été éliminé tout ce qui, du cytosol et des organites, n'est pas nécessaire au transfert dans un ovocyte du matériel génétique. En quelque sorte le spermatozoïde est un voyageur sans bagage qui porte seulement sur lui ce qui est nécessaire à la fécondation.

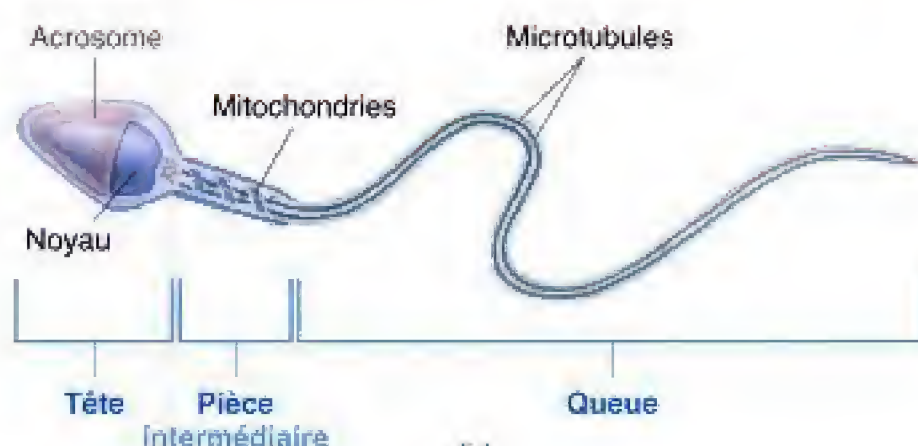
Un spermatozoïde a quatre parties (● figure 18-6) : tête, acrosome, pièce intermédiaire et queue. La tête est essentiellement constituée par le noyau qui contient l'information génétique. L'acrosome est une vésicule située à l'extrémité de la tête et pleine d'enzymes qui jouent le rôle d'une « perceuse enzymatique » pour que le spermatozoïde puisse pénétrer dans l'ovocyte. La mobilité des spermatozoïdes est due à leur longue queue dont



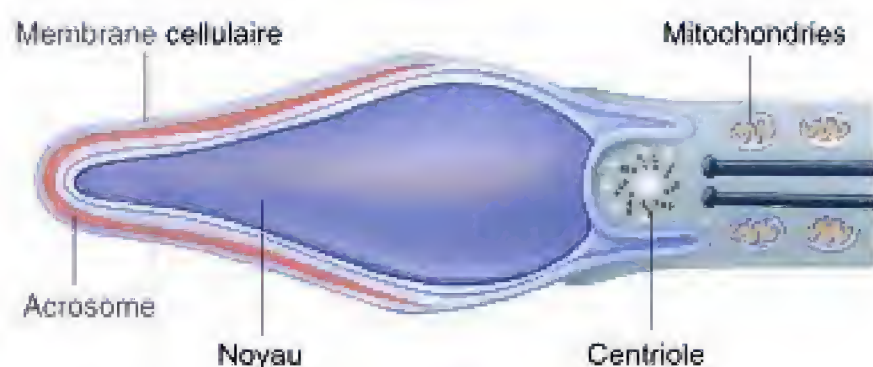


David M. Phillips/Visuals Unlimited

(a)



(b)



(c)

### ● FIGURE 18-6

**Anatomie du spermatozoïde** a) Spermatozoïdes humains vus au microscope à contraste de phase. b) Vue longitudinale schématisée d'un spermatozoïde. c) Coupe longitudinale de la tête d'un spermatozoïde.

3. Elles phagocytent les constituants cellulaires expulsés par les spermatides au cours de leur différenciation et détruisent les cellules germinales défectueuses qui ne se développent pas normalement.
4. Elles sécrètent le **liquide des tubes séminifères** qui emporte les spermatozoïdes libres dans la lumière vers l'épididyme où ils sont stockés et où leur maturation s'achève.
5. Un élément important de ce liquide est la **protéine de liaison des androgènes** qui, comme son nom l'indique se lie aux

androgènes (c'est-à-dire à la testostérone) ce qui assure l'existence d'une forte concentration de cette hormone dans la lumière des tubes séminifères ce qui est essentiel pour la spermatogenèse.

6. Elles sont le siège du contrôle de la spermatogenèse par la testostérone et par l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elles produisent aussi une hormone, l'**inhibine** qui exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de FSH.

### ■ LH et FSH de l'hypophyse antérieure contrôlent la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse

Les deux hormones gonadotropes de l'hypophyse antérieure, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), dont le nom provient de leur effet dans le sexe féminin (cf. p. 538), tiennent sous leur dépendance le fonctionnement des testicules.

#### CONTRÔLE PAR RÉTROACTION DES FONCTIONS DES TESTICULES

FSH et LH agissent sur des constituants différents des testicules (● figure 18-7). LH agit sur les cellules de Leydig dont elle contrôle la production de testostérone (comme ces cellules portent aussi le nom de cellules interstitielles, l'hormone lutéinisante est aussi nommée *hormone stimulant les cellules interstitielles* ou *ICSH*). FSH agit sur les tubes séminifères, plus particulièrement sur les cellules de Sertoli, ce qui a pour effet de favoriser la spermatogenèse. La sécrétion par l'hypophyse antérieure de LH et de FSH est stimulée par une seule hormone hypothalamique, la **libérine des hormones gonadotropes (GnRH)** (cf. p. 540).

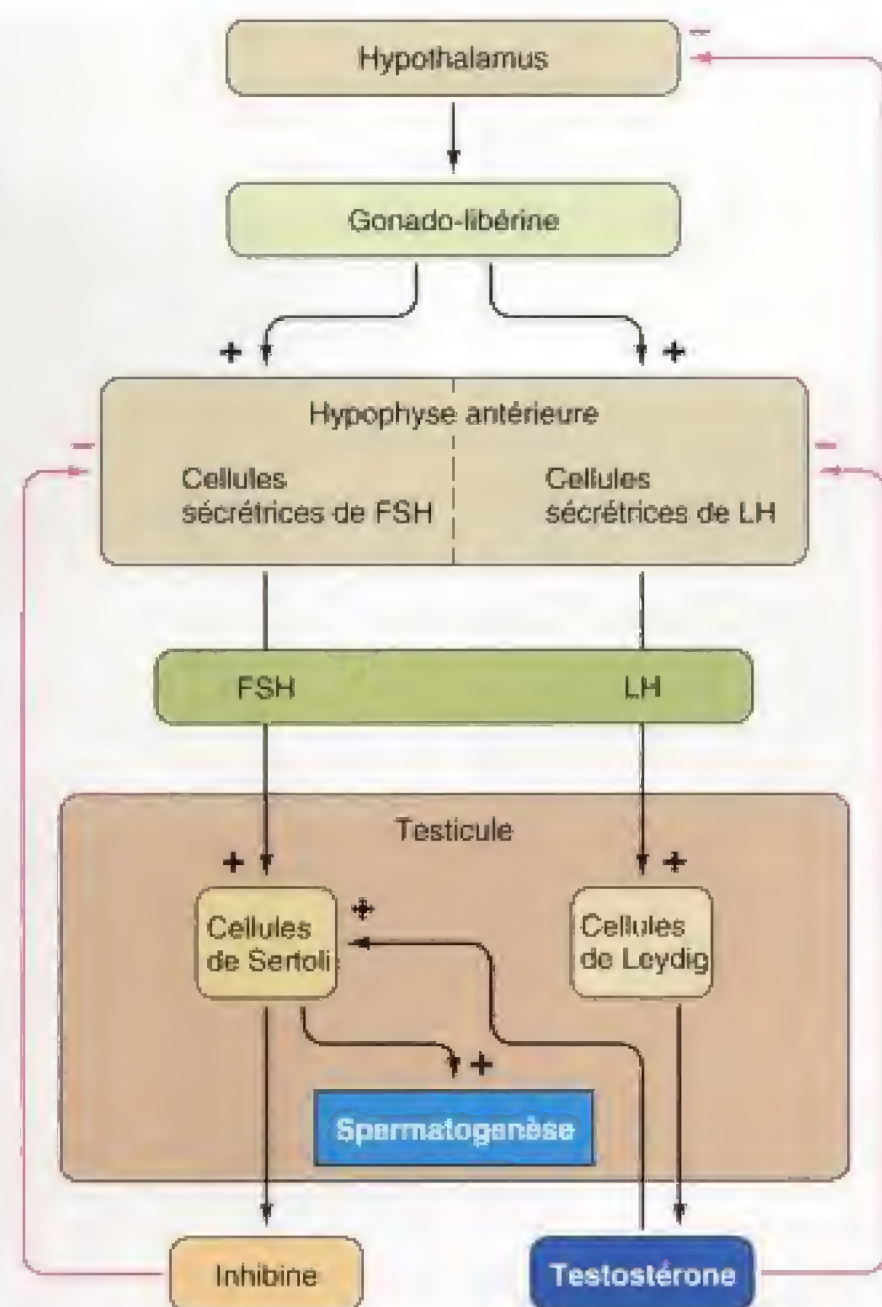
La testostérone, sécrétée par les cellules de Leydig stimulées par la LH, exerce une rétroaction négative de deux façons sur la sécrétion de celle-ci. Premièrement, elle réduit la production de GnRH par son action directe sur l'hypothalamus ce qui a pour effet de réduire la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse antérieure. Deuxièmement, elle réduit par un effet direct la réponse à la GnRH des cellules sécrétrices de LH de l'hypophyse antérieure. C'est pour cette raison que la testostérone s'oppose plus fortement à la sécrétion de LH qu'à celle de FSH.

C'est un signal spécifique d'origine testiculaire, l'hormone peptidique **inhibine** sécrétée par les cellules de Leydig, qui s'oppose à la sécrétion de FSH probablement par un effet direct sur l'hypophyse antérieure. Ceci contribue au contrôle de la spermatogenèse qui est stimulée par l'action de FSH sur les cellules de Sertoli.

#### RÔLE DE LA TESTOSTÉRONE ET DE FSH DANS LA SPERMATOGENÈSE

La FSH et le LH ont toutes deux un rôle crucial dans le contrôle de la spermatogenèse par leur action sur les cellules de Sertoli. La testostérone est cruciale aux étapes de mitose et de méiose des cellules germinales, la FSH est nécessaire à la spermiogenèse. La concentration de testostérone est beaucoup plus forte dans les testicules que dans le sang car une grande partie de cette hormone produite localement par les cellules de Leydig est retenue dans le liquide tubulaire complexée avec la protéine de liaison sécrétée par les cellules de Sertoli. Cette forte concentration est indispensable pour la production adéquate des spermatozoïdes.





● FIGURE 18-7

Contrôle hormonal des fonctions du testicule

### ■ L'activité de la libérine des hormones gonadotropes augmente à la puberté

Alors même que les testicules sécrètent de la testostérone pendant la vie fœtale, ce qui masculinise l'appareil reproducteur, les testicules sont quiescents après la naissance et jusqu'à la puberté. Pendant la période prépubertaire, il n'y a pas de sécrétion suffisante de FSH et de LH pour stimuler les testicules. Les années écoulées jusqu'à la puberté donnent le temps à l'organisme de se développer (physiquement au moins sinon psychologiquement) suffisamment pour pouvoir procréer (ceci est essentiel dans le

sexe féminin dont l'organisme doit être capable de faire face au développement du fœtus).

Durant la période prépubertaire, l'activité de GnRH est inhibée. La puberté est amorcée par l'augmentation de l'activité de la GnRH entre huit et douze ans. Au stade initial de la puberté, la sécrétion de GnRH a lieu seulement la nuit ce qui cause de brèves poussées nocturnes de sécrétion de LH et, par suite, de testostérone. La sécrétion de GnRH augmente progressivement au cours de l'avancement de la puberté jusqu'à ce que la sécrétion de GnRH, LH, FSH et testostérone se fasse selon le mode adulte. L'augmentation de la sécrétion de testostérone est responsable des modifications du physique, dont fait partie le développement des caractères sexuels secondaires.

Les facteurs du déclenchement de la puberté sont incertains. Une théorie en vogue est celle du rôle de la *mélatonine*, une hormone sécrétée par l'épiphyse (p. 536). La mélatonine, dont la sécrétion diminue sous l'effet de la lumière et augmente dans l'obscurité, a un effet antigonadotrope dans beaucoup d'espèces. La lumière atteignant les yeux inhibe les voies nerveuses qui stimulent la sécrétion de mélatonine. Dans beaucoup d'espèces dont la reproduction est saisonnière, la diminution de la sécrétion de mélatonine quand les jours allongent et que les nuits raccourcissent marque le début de la saison de l'accouplement. Quelques chercheurs suggèrent que la réduction de la sécrétion de mélatonine à la puberté, notamment la nuit, contribuerait au déclenchement de la puberté.

En ayant terminé avec l'exposé des fonctions testiculaires nous allons aborder l'étude du rôle des autres parties de l'appareil reproducteur masculin.

### ■ Les spermatozoïdes sont stockés et concentrés et leur capacité à féconder augmente dans les canaux du tractus génital

Le reste de l'appareil reproducteur masculin sert au dépôt du sperme dans les voies génitales féminines. Il comporte : 1) une suite de canaux tortueux (le tractus génital) par lesquels les spermatozoïdes quittent les testicules pour gagner l'extérieur ; 2) plusieurs glandes accessoires qui fournissent des sécrétions importantes pour la viabilité et la motilité des spermatozoïdes ; et 3) le pénis qui pénètre dans le vagin pour y déposer le sperme.

#### CONSTITUANTS DE LA VOIE GÉNITALE MASCULINE

L'épididyme, en forme de virgule, est situé en arrière de chaque testicule (● figure 18-1, p. 585 et 18-4a, p. 590). Les spermatozoïdes produits dans les tubes séminifères sont chassés dans l'épididyme sous l'effet de la sécrétion permanente du liquide tubulaire par les cellules de Sertoli. Les canaux de chaque épididyme convergent pour former de chaque côté un conduit à paroi musculaire épaisse, le canal déférent. Celui-ci suit un trajet ascendant dans le scrotum, traverse le canal inguinal et entre dans la cavité abdominale où il se termine dans la partie initiale de l'urètre au col de la vessie (● figure 18-1). C'est par l'urètre que le sperme est expulsé à l'extrémité du pénis au cours de l'éjaculation.

#### FONCTIONS DE L'ÉPIDIDYME ET DU CANAL DÉFÉRENT

Ces canaux ont plusieurs rôles. L'épididyme et le canal déférent sont la voie de sortie des spermatozoïdes hors du testicule. Au moment où ils quittent le testicule, les spermatozoïdes sont inca-



pables de se mouvoir et de féconder. C'est dans l'épididyme qu'ils acquièrent cette capacité ; cette maturation est favorisée par la testostérone retenue dans le liquide tubulaire complexée avec la protéine de liaison des androgènes. La capacité de féconder est encore renforcée quand les spermatozoïdes sont ultérieurement au contact des sécrétions du tractus génital féminin. L'acquisition de ces propriétés est appelée **capacitation** des spermatozoïdes. L'épididyme concentre le sperme environ cent fois en absorbant la plupart du liquide entré dans les tubes séminifères. Les spermatozoïdes progressent lentement dans l'épididyme vers le canal déférent grâce aux contractions rythmiques du muscle lisse de la paroi de ces conduits.

Le canal déférent est un lieu de stockage important des spermatozoïdes. Leur activité et leurs besoins métaboliques sont faibles de sorte qu'ils peuvent rester plusieurs jours entassés dans le canal déférent en utilisant seulement les sucres simples présents dans les sécrétions puisqu'ils ne disposent pas d'apport sanguin.

### VASECTOMIE



La vasectomie est une méthode de stérilisation commune chez l'homme. Au cours d'une intervention chirurgicale mineure, un petit segment du canal déférent (alias *vas deferens* d'où le terme de vasectomie) est supprimé entre le testicule et le canal inguinal, ce qui bloque le passage du sperme. Les spermatozoïdes qui s'accumulent en amont de la ligature du canal déférent sont éliminés par phagocytose. Cette méthode qui bloque le passage des spermatozoïdes ne modifie pas la sécrétion dans le sang de testostérone par les cellules de Leydig de sorte qu'il n'y a pas de régression des caractères sexuels dépendant de la testostérone ni de la libido.

### ■ Les glandes sexuelles accessoires fournissent le gros du sperme

Plusieurs glandes sexuelles accessoires — les vésicules séminales et la prostate — déversent leur sécrétion dans le canal déférent avant qu'il ne rejoigne l'urètre (● figure 18-1, p.585). Les *vésicules séminales* paires débouchent dans la partie terminale des canaux déférents, une de chaque côté. La *prostate* est une grosse glande unique qui entoure complètement la partie initiale de l'urètre. D'autres glandes accessoires paires, les *glandes bulbo-urétrales* débouchent dans l'urètre entre sa sortie de la prostate et son entrée dans le pénis. Enfin de multiples glandes à mucus sont situées le long de l'urètre.

### SPERME

Au cours de l'éjaculation les glandes annexes fournissent des sécrétions qui contribuent à la viabilité des spermatozoïdes dans le tractus génital féminin. Ces sécrétions forment l'essentiel du sperme qui est le mélange qu'elles forment avec les spermatozoïdes et le mucus. Les spermatozoïdes n'occupent qu'une faible partie du volume du sperme éjaculé.

### RÔLES DES GLANDES SEXUELLES ACCESSOIRES MASCULINES

Les glandes annexes ne sont pas indispensables à la fécondation mais la facilitent grandement :

- Les **vésicules séminales** 1) fournissent le fructose qui est la source essentielle d'énergie des spermatozoïdes éjaculés ; 2) secrètent

des *prostaglandines* dont le rôle serait de stimuler les contractions des tractus génitaux masculin et féminin ce qui contribue au cheminement des spermatozoïdes depuis le lieu où ils sont stockés dans le tractus masculin jusqu'à l'endroit de la fécondation dans les trompes de Fallope ; 3) fournissent plus de la moitié du volume du sperme ce qui contribue à chasser et à disperser dans l'urètre l'amas compact des spermatozoïdes leur permettant de devenir mobiles ; et 4) sécrètent du fibrinogène, le précurseur de la fibrine qui forme la trame des caillots (cf. p. 323).

- La **prostate** 1) sécrète un liquide alcalin qui neutralise l'acidité des sécrétions vaginales ce qui est important car la viabilité des spermatozoïdes est améliorée dans un environnement légèrement alcalin ; et 2) fournit les enzymes de la coagulation et la fibrinolyse. Les enzymes de la coagulation transforment le fibrinogène des vésicules séminales en fibrine qui fait coaguler le sperme ce qui empêche son élimination lors du retrait du pénis hors du vagin. Peu après le caillot de sperme est lysé par la *fibrinolyse* de la prostate ce qui libère les spermatozoïdes mobiles dans le tractus génital féminin.

- Pendant l'érection, les **glandes bulbo-urétrales** sécrètent une sorte de mucus qui a le rôle de lubrifiant lors des rapports sexuels.

Le siège et le rôle des différentes parties de l'appareil génital masculin sont résumés dans le ▲ tableau 18-2.

Avant de passer à l'étude du rapport sexuel au cours duquel les spermatozoïdes sont déposés dans les voies génitales féminines, nous allons discuter brièvement le rôle des *prostaglandines* qui ont été découvertes dans le sperme mais qui sont abondantes dans tout l'organisme.

### ■ Les prostaglandines sont des messagers chimiques ubiquitaires d'action locale

Les *prostaglandines* ont été identifiées initialement dans le sperme ; leur nom vient de ce que l'on croyait qu'elles provenaient de la prostate alors que celles contenues dans le sperme viennent en réalité des vésicules séminales. Leur production et leurs effets ne sont aucunement confinés à l'appareil reproducteur. Dérivées d'un acide gras, ce sont les messagers chimiques les plus ubiquitaires dans l'organisme. Elles sont produites dans pratiquement tous les tissus à partir de l'acide arachidonique, un acide gras qui fait partie des phospholipides de la membrane cellulaire et en est détaché par un enzyme membranaire avant d'être transformé en une prostaglandine qui est un médiateur paracrine agissant localement (cf. p. 93). Une fois qu'ils ont agi ces médiateurs lipidiques sont inactivés rapidement par des enzymes locaux ou bien sont dégradés lors de la traversée des poumons s'ils ont gagné la circulation sanguine de sorte qu'ils ne sont pas envoyés dans tout l'organisme.

Les prostaglandines et d'autres dérivés apparentés de l'acide arachidonique — la *prostacycline*, le *thromboxane* et les *leucotriènes* — constituent collectivement les *eicosanoïdes* qui sont parmi les plus actives des substances biologiques connues.

La liste des effets des prostaglandines est confondante. Non seulement de faibles différences de structure chimique causent de profondes différences d'effet biologique, mais en outre une même molécule peut avoir des effets opposés dans différents tissus. Outre qu'ils favorisent le transport des spermatozoïdes contenus dans le sperme, ces médiateurs chimiques ont d'autres



▲ **TABEAU 18-2**

Siège et rôle des constituants de l'appareil reproducteur masculin

| CONSTITUANT                        | NOMBRE ET SIÈGE                                                                                                                                                                           | RÔLE                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Testicule</b>                   | Pairs ; situés dans le scrotum, une poche cutanée suspendue entre les cuisses                                                                                                             | Production des spermatozoïdes.<br>Sécrétion de la testostérone                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Épididyme et canal déférent</b> | Pairs ; l'épididyme est situé en arrière du testicule ; le canal déférent part de l'épididyme, sort du scrotum, suit le canal inguinal et débouche dans l'urètre près du col de la vessie | Voie de sortie des spermatozoïdes hors du testicule<br>Siège de la maturation (motilité et capacité de féconder l'ovocyte) des spermatozoïdes<br>Concentration et stockage des spermatozoïdes                                                                                             |
| <b>Vésicule séminale</b>           | Paires ; débouchent dans la portion terminale du canal déférent, une de chaque côté                                                                                                       | Fourniture de fructose pour la nourriture des spermatozoïdes éjaculés<br>Sécrétion de prostaglandines qui stimulent la motilité des spermatozoïdes dans les tractus génitaux mâle et féminin<br>Augmentation de volume du sperme<br>Fourniture de précurseurs de la coagulation du sperme |
| <b>Glande prostatique</b>          | Unique ; entoure complètement l'urètre à la sortie de la vessie                                                                                                                           | Sécrétion d'un liquide alcalin qui neutralise la sécrétion acide du vagin<br>Déclenchement de la coagulation grâce à laquelle le sperme reste dans le vagin après le retrait du pénis                                                                                                     |
| <b>Glande bulbo-urétrale</b>       | Paires ; débouchent dans l'urètre, une de chaque côté, juste avant son entrée dans le pénis                                                                                               | Sécrétion de mucus pour la lubrification                                                                                                                                                                                                                                                  |

effets non seulement sur l'appareil reproducteur féminin mais aussi sur les appareils respiratoire, circulatoire, urinaire, digestif, nerveux et endocrine ainsi que sur l'agrégation plaquettaire, le métabolisme des lipides et l'inflammation (▲ tableau 18-3).



Au fur et à mesure que progressent les connaissances sur les effets des prostaglandines et des autres médiateurs lipidiques de nouveaux médicaments sont développés et le mode d'action de médicaments classiques est élucidé. Ceci est le cas de l'aspirine dont l'action contre la douleur et la fièvre passe par le blocage de la conversion de l'acide arachidonique vers des prostaglandines. Des prostaglandines sont aussi utilisées dans le traitement des symptômes prémenstruels et des douleurs menstruelles. De plus des prostaglandines particulières ont été prescrites dans des situations aussi diverses que le déclenchement du travail, l'asthme, etc.

## RAPPORTS HÉTÉROSEXUELS

L'union des gamètes mâle et féminin nécessite dans l'espèce humaine le dépôt du sperme dans le vagin de la femme au cours d'un rapport sexuel aussi appelé coït ou copulation.

### ■ L'acte sexuel masculin a deux composantes, l'érection et l'éjaculation

L'acte sexuel masculin comporte deux composantes : 1) l'érection ou durcissement du pénis normalement flasque ce qui permet sa pénétration dans le vagin, et 2) l'éjaculation ou émission du sperme par le pénis en érection (▲ tableau 18-4). En plus de ces composantes qui ont directement un rôle dans la reproduc-



▲ **TABEAU 18-3**

Effets connus ou probables des prostaglandines

**APPAREIL OU  
GRANDE FONCTION ACTIONS DES PROSTAGLANDINES**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Appareil reproducteur</b>      | Favorisent la progression des spermatozoïdes par leur action sur le muscle lisse des voies génitales masculine et féminine<br>Ont un rôle dans l'ovulation<br>Contribuent à la menstruation<br>Contribuent à la préparation de la partie maternelle du placenta<br>Contribuent à l'accouchement |
| <b>Appareil respiratoire</b>      | Certaines favorisent la bronchoconstriction, d'autres la bronchodilatation                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Appareil urinaire</b>          | Augmentent le débit sanguin rénal<br>Augmentent l'excrétion urinaire d'eau et de sel                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Système digestif</b>           | Inhibent la sécrétion acide de l'estomac<br>Stimulent la motilité intestinale                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Système nerveux</b>            | Interviennent dans la libération et l'action des neurotransmetteurs<br>Agissent sur le « thermostat » hypothalamique d'où la montée de la température de l'organisme<br>Exacerbation de la sensation de douleur                                                                                 |
| <b>Système endocrine</b>          | Augmentent la sécrétion de cortisol<br>Influencent dans de nombreux cas la sensibilité des tissus-cibles aux hormones                                                                                                                                                                           |
| <b>Appareil cardio-vasculaire</b> | Influencent l'agrégation des plaquettes                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Métabolisme</b>                | Inhibent la dégradation des lipides                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Systèmes de défense</b>        | Favorisent de nombreux éléments de la réponse inflammatoire, y compris la fièvre                                                                                                                                                                                                                |

tion, il y a un cycle de la réponse sexuelle de l'homme qui peut être divisé en quatre phases :

1. la phase d'excitation qui comporte l'érection et l'exaltation du désir sexuel ;
2. la phase de plateau durant laquelle les réponses précédentes deviennent plus intenses et sont accompagnées de manifestations générales comme l'accélération nette de la fréquence cardiaque, la montée de la pression artérielle, l'augmentation de la ventilation pulmonaire et la tension des muscles ;
3. la phase d'orgasme qui comporte l'éjaculation et d'autres phénomènes dont le point culminant est le paroxysme de l'excitation sexuelle et qui sont ressentis comme un plaisir physique intense ;

4. la phase de résolution durant laquelle les organes génitaux et l'ensemble de l'organisme retournent à leur état antérieur.

Dans l'espèce humaine, l'acte sexuel comporte, en plus des composantes physiologiques proprement dites, une dimension émotionnelle, psychologique et sociale qui déborde du cadre de cet ouvrage consacré à la physiologie proprement dite.

## ■ L'érection est due à l'engorgement du pénis par du sang

Le pénis est occupé en grande partie par du tissu érectile fait de trois colonnes longitudinales de tissu spongieux (● figure 18-1, p. 585). En l'absence d'excitation sexuelle, ce tissu érectile contient peu de sang car les artérioles qui le desservent sont en vasoconstriction ; le pénis est alors petit et flasque. Au cours de l'excitation sexuelle, il y a vasodilatation réflexe de ces artères, le tissu spongieux se remplit de sang et le pénis augmente de volume et devient rigide. Les veines de drainage du pénis sont comprimées par l'engorgement et l'expansion du tissu vasculaire érectile ce qui réduit la sortie du sang et renforce son accumulation. Ces phénomènes vasculaires locaux transforment le pénis en un organe allongé et rigide capable de pénétrer dans le vagin

### RÉFLEXE D'ÉRECTION

Le réflexe d'érection est déclenché par la stimulation de mécanorécepteurs très sensibles du gland. Un centre de l'érection a été identifié récemment dans la partie inférieure de la moelle épinière. La stimulation tactile du gland déclenche l'activité vasodilatatrice des nerfs parasympathiques et diminue l'activité vasoconstrictrice des nerfs sympathiques sur les artérioles du pénis (● figure 18-8). Tant que cet arc réflexe est intact, l'érection reste possible même chez les sujets paralysés par suite d'une lésion de la moelle épinière située plus haut.

Cette vasodilatation d'origine parasympathique est l'exemple le plus flagrant de contrôle vasomoteur par le système parasympathique dans l'organisme. Le médiateur de la vasodilatation parasympathique des artérioles du pénis est le monoxyde d'azote (NO) qui a un effet vasodilatateur dans de nombreux réseaux vasculaires (cf. p. 286). La plupart des artérioles ont uniquement une innervation sympathique ; leur vasodilatation est donc due à la diminution de l'activité sympathique et leur vasoconstriction à son augmentation. Dans le cas des artérioles du pénis l'effet combiné de la stimulation parasympathique et de la diminution de l'activité sympathique est particulièrement efficace. L'augmentation du débit de sang est suffisante pour causer l'érection complète en 5 à 10 secondes. De façon concomitante, la stimulation parasympathique cause la sécrétion de mucus lubrifiant par les glandes bulbo-urétrales.

De nombreuses régions du cerveau sont capables d'influencer la réponse sexuelle masculine. Les régions du cerveau ayant une influence sur l'érection sont interconnectées et fonctionnent en réseau pour faciliter ou inhiber le réflexe spinal élémentaire en fonction des circonstances. L'érection peut être déclenchée en l'absence de toute stimulation tactile du pénis par d'autres stimuli, comme des spectacles érotiques, ou même par une activité purement psychique comme le fait de penser à une rencontre sexuelle. À l'opposé, l'absence d'érection complète



▲ **TABLEAU 18-4**

Acte sexuel de l'homme

ÉLÉMENTS DE  
L'ACTE SEXUEL

DÉFINITION

MOYENS

**Érection**

Durcissement du pénis normalement flasque permettant sa pénétration dans le vagin

Engorgement du tissu érectile du pénis par du sang du fait de la vasodilatation des artérioles du pénis causée par le parasympathique et la compression mécanique des veines

**Éjaculation**

**Émission**

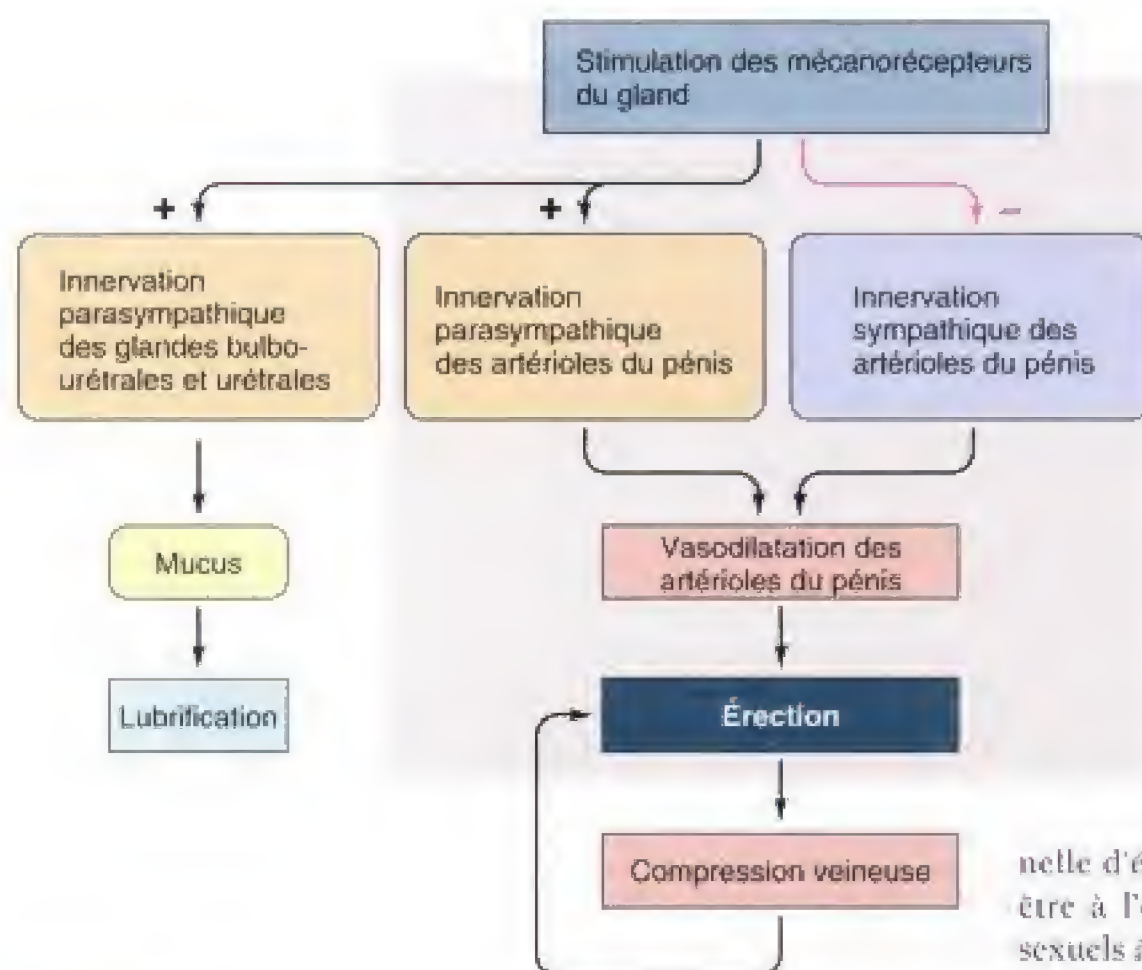
Accumulation des spermatozoïdes et des sécrétions des glandes sexuelles annexes dans l'urètre

Contraction causée par la stimulation sympathique du muscle lisse de la paroi des canaux et glandes sexuelles accessoires

**Expulsion**

Expulsion forcée du sperme hors du pénis

Contraction causée par les motoneurones des muscles squelettiques à la base du pénis



● **FIGURE 18-8**

Réflexe d'érection

malgré des stimuli appropriés (impuissance) peut être due à l'inhibition du réflexe érecteur par l'activité de centres supérieurs.

**DYSFONCTION ÉRECTILE**



La dysfonction érectile, ou impuissance est caractérisée par l'absence d'érection suffisante pour permettre la pénétration lors d'un rapport sexuel et est due à des problèmes psychologiques ou organiques. L'absence occasion-

nelle d'érection n'est pas synonyme d'impuissance mais peut être à l'origine d'une telle anxiété concernant des rapports sexuels à venir que le sujet peut être sur le chemin de la pérennisation de l'échec. L'anxiété peut être cause de dysfonction érectile qui aggrave l'anxiété et perpétue le problème. Celui-ci peut venir de problèmes organiques comme une affection nerveuse, la prise de certains médicaments modifiant le fonctionnement du système nerveux autonome ou une anomalie du débit sanguin dans le pénis.

La dysfonction sexuelle masculine est fréquente. Près de 50 % des hommes âgés de 40 à 70 ans en ont fait l'expérience et plus de 70 % après 70 ans. Il n'est donc pas surprenant que le médicament lancé à grand renfort de publicité ; le *sildenafil* (*viagra*) ait été plus prescrit aux États-Unis que tout autre médicament pendant la première année suivant l'autorisation de mise sur le marché. Le *sildenafil* ne cause pas l'érection mais l'amplifie et la prolonge après qu'elle ait été déclenchée par un stimu-



À notre insu, nous avons, durant les cinquante dernières années, pollué notre environnement avec des **substances chimiques synthétiques perturbatrices des fonctions endocrines**. Ces polluants apparentés aux hormones se lient aux sites récepteurs réservés normalement aux hormones naturelles. Selon leur mode d'interaction avec les récepteurs, ces polluants peuvent soit reproduire, soit bloquer l'activité normale d'hormones. La plupart d'entre eux ont des effets féminisants, mimant ou perturbant l'action des œstrogènes, les hormones stéroïdes féminines produites par les ovaires. Quoiqu'il n'y ait pas encore de conclusions définitives, des études en laboratoire et sur le terrain font penser que ces **perturbateurs des œstrogènes** seraient responsables de problèmes concernant la reproduction tels que la diminution du nombre de spermatozoïdes chez l'homme et l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez la femme.

Ces polluants œstrogéniques se trouvent partout. Ils contaminent nos aliments, notre eau de boisson et l'air. Parmi les substances de synthèse certainement féminisantes il y a (1) certains désherbants et insecticides, (2) certains produits de dégradation des détergents, (3) certains dérivés du pétrole contenus dans le gaz d'échappement des voitures, (4) un additif alimentaire commun prévenant le rancissement, enfin (5) certains assouplissants des plastiques. Ces derniers se trouvent fréquemment dans les emballages d'aliments et peuvent aisément imprégner ceux-ci surtout pendant leur chauffage. On a aussi démontré qu'ils peuvent gagner la salive de bébés à partir de certaines tétines en plastique qu'on leur donne pour les calmer. Il y en a aussi dans beaucoup de matériels médicaux comme les poches en plastique dans lesquelles le sang est stocké. Ces assouplissants des plastiques sont les polluants industriels les plus répandus dans notre environnement.

On en est seulement à l'étape initiale de l'identification et de la compréhension des conséquences pour la santé reproductrice de la myriade de substances chimiques synthétiques qui font partie intégrante de notre environnement et dont le nombre estimé est de plus de quatre-vingt mille. Les chercheurs pensent que les polluants chimiques mimant les œstrogènes sont sous-jacents à une série de désordres de l'appareil reproducteur qui sont en augmentation depuis cinquante ans — période pendant laquelle, justement, ces polluants ont été introduits dans notre environnement. On trouvera ci-après des exemples de dysfonctions de l'appareil reproducteur masculin que des arguments circonstanciels relient peut-être aux perturbateurs environnementaux des œstrogènes.

- *Baisse du compte de spermatozoïdes.* Le compte de spermatozoïdes est passé en moyenne de 113 à 66 millions par ml. de sperme entre 1940 et 1990. Ce qui aggrave les choses est que le volume éjaculé est tombé de 3,40 à 2,75 ml. Ceci signifie que chaque éjaculation contient environ moitié moins de spermatozoïdes qu'il y a cinquante ans, une chute de plus de 380 à environ 180 millions. En plus le nombre de spermatozoïdes mobiles a, lui aussi, baissé. Il est notable que la baisse du compte de spermatozoïdes n'a pas eu lieu dans les régions les moins polluées.
- *Incidence accrue du cancer du testicule et de la prostate.* Le nombre de cancers du testicule a triplé depuis 1940 et continue à croître. Durant la même période, le nombre de cas de cancer de la prostate a également augmenté.
- *Augmentation du nombre d'anomalies du tractus génital masculin chez les nouveau-nés.* L'incidence de la cryptorchidie (absence de descente des testicules) a presque doublé entre les années cinquante et soixante-dix. Les cas d'hypospadias — une malformation du pénis due à l'absence de fusion des plis urétraux pendant le développement du fœtus mâle — ont plus que doublé entre les années soixante et quatre-vingt-dix.
- *Ambiguïté sexuelle dans le règne animal.* Il y a dans des populations de poissons et d'animaux sauvages exposés à des œstrogènes de l'environnement — comme ceux qui vivent dans de l'eau polluée par des rejets industriels de produits chimiques mimant des hormones ou près d'une telle eau — un fort taux d'anomalies importantes de l'appareil reproducteur. Il s'agit, par exemple, de poissons hermaphrodites (dont l'appareil reproducteur a des caractères des deux sexes) et d'alligators mâles ayant un pénis anormalement petit. Des anomalies semblables ont été observées chez des animaux terrestres. Il est pensable que l'exposition excessive à des substances œstrogéniques dévirilise ces populations.
- *Réduction des naissances de sexe masculin.* Dans de nombreux pays, on a constaté une légère baisse du nombre de garçons par rapport à celui des filles chez les nouveau-nés. Bien que plusieurs explications plausibles aient été avancées, de nombreux chercheurs attribuent cette tendance troublante à la gêne au développement mâle normal dû aux substances œstrogéniques de l'environnement. Un argument circonstanciel contraignant est que des personnes exposées accidentellement à de fortes doses de sub-

stances perturbatrices des fonctions endocrines lors d'un accident industriel n'ont eu par la suite que des filles alors que le rapport normal entre les sexes est resté normal chez les sujets les moins exposés.

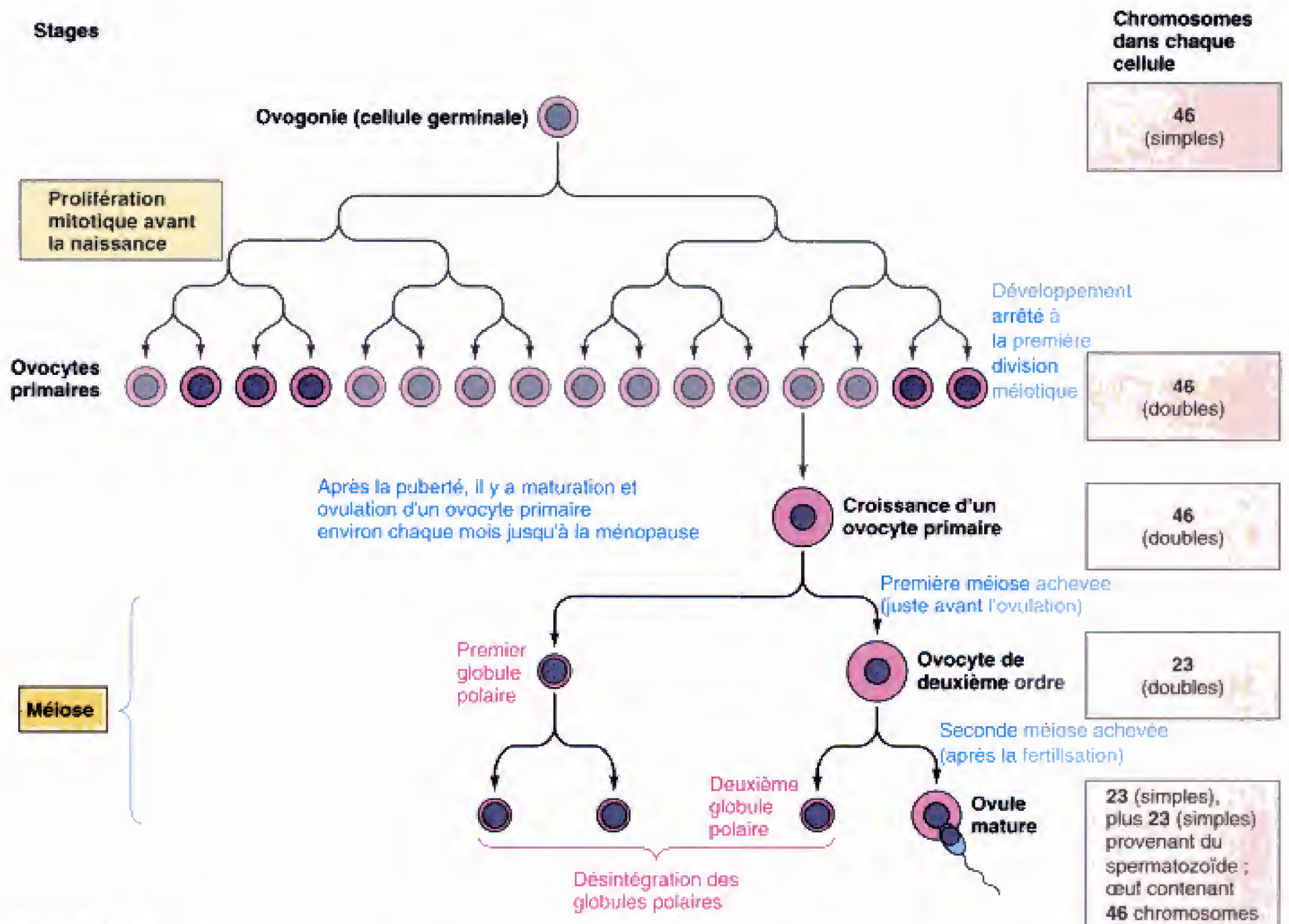
Les substances œstrogéniques de l'environnement sont aussi incriminées dans l'incidence croissante du cancer du sein chez la femme. La prévalence du cancer du sein est 25 à 30 % supérieure à ce qu'elle était dans les années quarante. Beaucoup des facteurs de risque bien établis de cancer du sein, comme le jeune âge des premières règles et la ménopause tardive, sont associés à l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes au cours de l'existence. Du fait que la forte exposition aux œstrogènes naturels augmente le risque de cancer du sein, il est plausible que l'exposition durable à des polluants œstrogéniques de l'environnement contribue à l'augmentation de la prévalence de ce cancer chez la femme (et aussi chez l'homme).

Outre les perturbations des œstrogènes, on a isolé récemment une nouvelle classe d'agresseurs chimiques, les **perturbateurs des androgènes** qui miment ou bloquent l'action des hormones mâles. Par exemple, on a montré que les bactéries des eaux usées des usines de pâte à papier peuvent convertir les stéroïdes du pin en androgènes. À l'inverse, des composés anti-androgéniques ont été trouvés dans les fongicides pulvérisés à grande échelle sur les cultures maraîchères et les arbres fruitiers.

Cependant les androgènes employés dans les élevages industriels pour augmenter la production de muscle (c'est-à-dire de viande) sont une autre cause d'inquiétude (les androgènes ont un effet anabolisant). Ces drogues ne contaminent pas la viande mais elles peuvent passer dans l'eau de boisson et d'autres aliments en raison de la contamination des nappes phréatiques et des cours d'eau par des fèces contenant des hormones.

Du fait du nombre croissant d'arguments circonstanciels établissant un lien entre divers polluants de l'environnement et des anomalies troublantes de l'appareil reproducteur, les agences de protection de l'environnement cherchent à déterminer quels polluants sont susceptibles d'être des perturbateurs des fonctions endocrines. Il y a, notamment aux États-Unis, des programmes de recherche ambitieux visant à déterminer quels produits de l'industrie chimique ont la potentialité de perturber les fonctions endocrines dans l'espèce humaine et chez les animaux sauvages. À terme plus de quatre-vingt mille produits devraient être testés mais le criblage concernera d'abord les 15 000 substances chimiques les plus utilisées. Il s'agit d'une priorité » pour le monde entier.





● **FIGURE 18-9**

Ovogenèse. Comparer à la spermatogenèse illustrée dans la ● Figure 18-5, p. 592

du cycle, le corps jaune prépare le tractus génital féminin en vue de la grossesse au cas où la fécondation aurait lieu.

### ■ La phase folliculaire est caractérisée par le développement et la maturation du follicule

N'importe quand au cours du cycle un certain nombre de follicules primaires commencent à se développer. Seuls ceux qui le font pendant la phase folliculaire, alors que l'environnement hormonal est propice, dépassent le stade initial du développement. Faute de support hormonal, les autres évoluent vers l'atrésie. Pendant le développement du follicule, tandis que l'ovocyte synthétise et emmagasine des matériaux qu'il utilisera en cas de fécondation, d'importantes modifications des cellules qui l'entourent ont lieu en préparation de l'ovulation (● figure 18-10a).

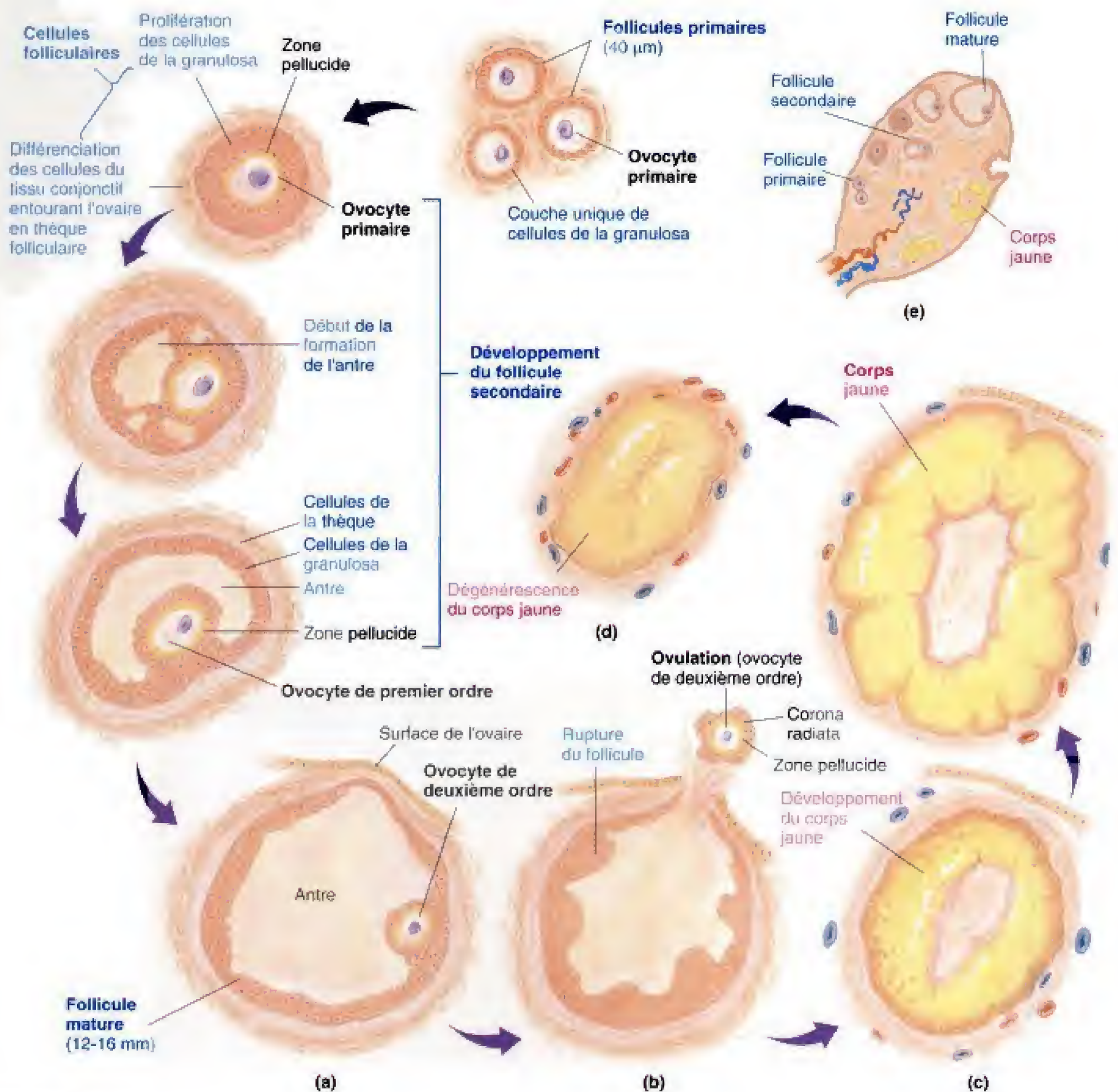
### PROLIFÉRATION DES CELLULES DE LA GRANULOSA ET FORMATION DE LA ZONE PELLUCIDE

Premièrement, la prolifération des cellules de l'unique couche de la *granulosa* du follicule primaire donne naissance à plusieurs couches autour de l'ovocyte. Ces cellules de la *granulosa* sécrètent un matériel visqueux qui entoure l'ovocyte et le sépare d'elles ; c'est la *membrane pellucide*.

### PROLIFÉRATION DES CELLULES DE LA THÈQUE ET SÉCRÉTION D'ESTROGÈNES

En même temps que l'ovocyte grossit et que les cellules de la *granulosa* prolifèrent, le tissu conjonctif spécialisé de l'ovaire, qui est au contact du follicule croissant, prolifère et se différencie pour former la couche externe des cellules de la *thèque*. Les





● FIGURE 18-10

**Développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune.** a) Étapes du développement du follicule primaire jusqu'au follicule mature. b) Rupture du follicule mature et libération de l'ovocyte (ovocyte de deuxième ordre) au moment de l'ovulation. c) Transformation des cellules folliculaires en corps jaune après la fécondation de l'ovule. d) Dégénérescence du corps jaune si l'ovule n'est pas fécondé. e) Développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune dans un ovaire représenté à l'échelle.

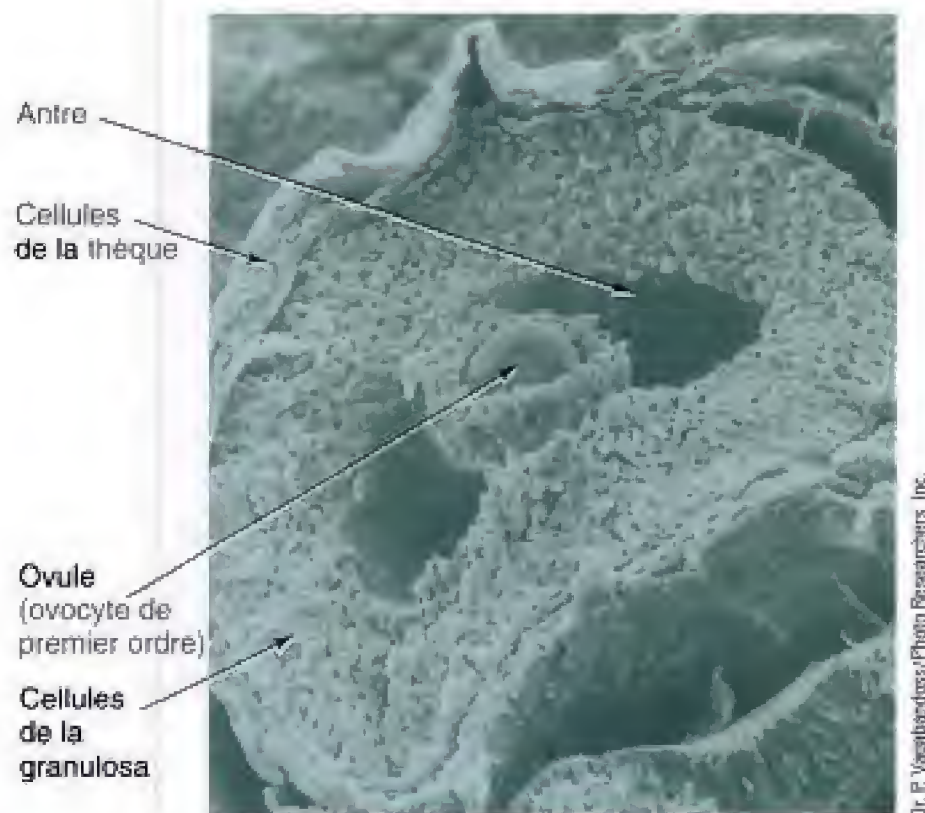
cellules de la granulosa et de la thèque, portent collectivement le nom de **cellules folliculaires** et forment une unité fonctionnelle qui sécrète les œstrogènes.

#### FORMATION DE L'ANTRE

L'environnement hormonal, qui existe durant la phase folliculaire, favorise la croissance des cellules folliculaires et le déve-

loppement de leur aptitude sécrétoire ce qui caractérise l'évolution du follicule primaire vers le **follicule secondaire**, ou **antral**, capable de sécréter des œstrogènes. Au cours du développement il y a formation d'une cavité remplie de liquide, l'**antrum**, au sein des cellules de la granulosa (● figures. 18-10a et ● figure 18-11). Quand les cellules folliculaires se mettent à sécréter des œstro-





Dr. P. Vogtlandt/Photo Researchers, Inc.

● **FIGURE 18-11**

Vue au microscope électronique à balayage d'un follicule secondaire

gènes, une partie de ceux-ci passe dans le sang et une autre partie reste dans le liquide de l'antra.

L'ovocyte est pleinement développé au moment de la formation de l'antra. À partir de son passage au stade antral, le follicule croît très vite, son diamètre passant de 1 ou 2 mm à 12 ou 16 mm juste avant l'ovulation. Cette augmentation de volume est due partiellement à la poursuite de la prolifération des cellules de la granulosa et essentiellement à l'accroissement de l'antra. Plus le follicule grossit, plus la sécrétion d'œstrogènes augmente.

### FORMATION D'UN FOLLICULE MATURE

L'un des follicules croît plus vite que les autres devenant environ quatorze jours après le début de son développement un follicule mature (follicule de De Graaf) dont l'antra occupe la plus grande partie. L'ovocyte entouré par la zone pellucide et par une seule couche de cellules de la granulosa occupe alors une position excentrée dans un petit monticule qui bombe dans l'antra.

### OVULATION

Le gros follicule mature fait saillie à la surface de l'ovaire là où se produira sa rupture lors de l'ovulation. La rupture du follicule est facilitée par la digestion du tissu conjonctif de sa paroi par des enzymes sécrétés par les cellules folliculaires. Ceci fragilise la paroi qui bombe de plus en plus au point de ne plus pouvoir contenir le follicule de De Graaf dont le volume augmente rapidement là où il fait saillie, et qui finit par se rompre.

Juste avant l'ovulation, l'ovocyte achève la première division méiotique. L'ovule (ovocyte secondaire), toujours entouré par la zone pellucide et les cellules de la granulosa, qui constituent alors la corona radiata (couronne rayonnante), est expulsé dans la cavité péritonéale avec le liquide antral (● figure 18-10b) et est

rapidement attiré dans une trompe de Fallope où il y aura ou non fécondation.

Les autres follicules, qui ont amorcé leur développement, n'atteignent pas le stade de follicule mature et d'ovulation et dégèrent de façon irréversible. Parfois deux follicules (ou même plus), atteignent le stade mature et donnent lieu à ovulation à peu près simultanément. Si tous deux sont fécondés, il y a grossesse gémellaire et les jumeaux sont différents puisqu'ils proviennent d'ovules différents fécondés par des spermatozoïdes différents. Les jumeaux identiques, univitellins, par contre, proviennent d'un même ovule fertilisé qui s'est divisé en deux embryons séparés à un stade très précoce.

La rupture du follicule et l'ovulation marquent la fin de la phase folliculaire et l'entrée dans la phase lutéale.

## ■ La phase lutéale est caractérisée par la présence du corps jaune

Le follicule rompu qui demeure dans l'ovaire après l'ovulation subit une transformation rapide.

### FORMATION DU CORPS JAUNE : SÉCRÉTION D'ŒSTROGÈNES ET DE PROGESTÉRONE

Les cellules restantes de la granulosa et de la thèque subissent une transformation spectaculaire pour donner naissance au corps jaune un processus appelé lutéinisation (● figure 18-10c). Les cellules folliculaires devenues cellules lutéales grossissent et se transforment en un tissu endocrine producteur d'hormones stéroïdes. Le stockage de cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes, dans des gouttelettes lipidiques est responsable de leur couleur jaune au cours de la lutéinisation (du latin *luteus*, jaune).

Le corps jaune sécrète dans le sang de grandes quantités de progestérone et en moindre quantité des œstrogènes. La sécrétion d'œstrogènes pendant la phase folliculaire puis celle de progestérone pendant la phase lutéale sont essentielles pour préparer l'utérus à l'implantation d'un ovule fécondé. Le corps jaune est pleinement fonctionnel au quatrième jour après l'ovulation mais il continue à grossir pendant encore quatre ou cinq jours.

### DÉGÉNÉRESCENCE DU CORPS JAUNE

Si l'ovule libéré n'est pas fécondé et ne s'implante pas le corps jaune dégère et la phase lutéale s'achève quatorze jours après l'ovulation (● figure 18-10d). Quand la dégénérescence du corps jaune est complète, une nouvelle série de follicules primaires entre en développement et une nouvelle phase folliculaire commence.

### CORPS JAUNE ET GROSSESE

S'il y a eu fécondation et implantation, le corps jaune, au lieu de dégérer, continue à se développer et à produire de plus en plus de progestérone et d'œstrogènes. Devenu le *corps jaune gravidique* (du latin *gravis*, lourd et *gravida*, enceinte) ; il persiste jusqu'à la fin de la grossesse et fournit les hormones indispensables au développement de celle-ci jusqu'à ce que le placenta prenne le relais comme nous le verrons plus tard.



## ■ Le cycle ovarien dépend d'interactions hormonales complexes

L'ovaire donne naissance à deux glandes endocrines : le follicule qui sécrète des œstrogènes pendant la première moitié du cycle et le corps jaune qui sécrète de la progestérone et des œstrogènes pendant la seconde moitié du cycle. Ces deux glandes sont produites successivement par suite d'interactions cycliques complexes entre les hormones hypothalamiques, hypophysaires et ovariennes.

Comme dans le sexe masculin, la fonction gonadique dépend, dans le sexe féminin des hormones gonadotropes de l'hypophyse antérieure, hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH). Celles-ci sont à leur tour sous la dépendance de la gonadolibérine (GnRH) de l'hypothalamus et de la rétroaction exercée par les hormones ovariennes. Mais le contrôle des gonades est dans le sexe féminin plus complexe que dans le sexe masculin en raison du fonctionnement cyclique de l'ovaire. Par exemple, l'effet de FSH et de LH sur l'ovaire dépend de la phase du cycle de celui-ci. De plus, à la différence de ce qui se passe dans le sexe masculin, FSH n'est pas seule responsable de la gamétogenèse et LH de la sécrétion hormonale des gonades. Le contrôle de la fonction folliculaire et celui du corps jaune sont envisagés séparément dans les prochains paragraphes et les divers événements simultanés ou successifs qui ont lieu au cours du cycle sont regroupés dans la ● figure 18-12. Pour faciliter la mise en concordance du texte et de la figure, les numéros cerclés du texte correspondent à ceux de la figure.

### CONTRÔLE DU FONCTIONNEMENT DU FOLLICULE

Commençons par la phase folliculaire du cycle ovarien (1). On connaît mal les facteurs responsables du déclenchement du développement folliculaire. La stimulation par les hormones gonadotropes n'est pas nécessaire aux stades initiaux de développement du follicule et de maturation de l'ovocyte. Par contre, la stimulation hormonale est indispensable pour la formation de l'antra et la poursuite du développement du follicule (2) et pour la sécrétion des œstrogènes (3). Les œstrogènes, FSH (4) et LH (5) sont tous trois nécessaires. La formation de l'antra dépend de la FSH. La FSH et les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules de la granulosa et sont nécessaires pour que le follicule synthétise et sécrète des œstrogènes. Une partie des œstrogènes produits par le follicule en croissance est sécrétée dans le sang où leur concentration augmente progressivement durant la phase folliculaire (8). Le reste des œstrogènes reste dans le follicule, entre dans la composition du liquide antral et est un stimulus supplémentaire du développement des cellules de la granulosa.

En plus de leur effet sur les tissus de l'appareil génital, par exemple sur l'utérus, les œstrogènes sécrétés exercent une rétroaction négative sur l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure (● figure 18-13). À la concentration faible mais croissante caractéristique de la phase folliculaire, les œstrogènes inhibent la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et suppriment, par conséquent, la libération de FSH et LH par l'hypophyse antérieure. Toutefois c'est surtout sur celle-ci que les œstrogènes agissent ; ils réduisent la réponse à la GnRH des cellules de l'hypophyse antérieure productrices de gonadotrophines et tout particulièrement celle des cellules qui sécrètent la FSH.

C'est en partie à cause de la différence de sensibilité des cellules sécrétrices de FSH et LH que l'augmentation de la concentration des œstrogènes dans le plasma est accompagnée de la baisse de celle de la FSH mais pas de celle de LH durant la phase folliculaire (6). Un autre facteur de la baisse de la FSH est la sécrétion par les cellules folliculaires d'inhibine qui inhibe de façon préférentielle la sécrétion de FSH par l'hypophyse antérieure comme elle fait dans le sexe masculin. La diminution de la FSH entraîne l'atrésie de tous les follicules à l'exception de celui dont le développement est le plus avancé.

À la différence de celle de la FSH, la sécrétion de la LH augmente progressivement durant la phase folliculaire (7) malgré l'inhibition de la sécrétion de la GnRH (et indirectement de la sécrétion de LH). Ce paradoxe apparent est dû au fait que les œstrogènes seuls ne peuvent pas supprimer la sécrétion tonique de LH ; celle-ci ne l'est que sous l'action combinée des œstrogènes et de la progestérone. Comme la progestérone n'entre en scène que durant la phase lutéale du cycle, la concentration de la LH circulante augmente lentement durant la phase folliculaire en raison du blocage incomplet de sa sécrétion par les œstrogènes.

### CONTRÔLE DE L'OVULATION

L'ovulation et la lutéinisation du follicule consécutive à sa rupture sont déclenchées par la montée soudaine et importante de la sécrétion de la LH (9). C'est le pic de LH qui entraîne quatre modifications majeures du follicule :

1. Arrêt de la synthèse d'œstrogènes par les cellules folliculaires (11).
2. Redémarrage de la méiose de l'ovocyte du follicule en développement.
3. Déclenchement de la production de prostaglandines qui causent des modifications vasculaires responsables de l'augmentation rapide du volume du follicule et qui stimulent la digestion enzymatique de sa paroi. Ces effets combinés aboutissent à la rupture de la paroi fragilisée qui recouvre la saillie faite par le follicule (10).
4. Différenciation des cellules folliculaires en cellules lutéales. Le pic de LH étant cause de l'ovulation et de lutéinisation, la formation du corps jaune suit automatiquement l'ovulation (12). Le pic de LH au milieu du cycle est un moment crucial qui marque la fin de la phase folliculaire et l'entrée dans la phase lutéale (15).

Les deux modes de sécrétion de la LH — le mode tonique (7) qui stimule la sécrétion des hormones ovariennes et le pic de sécrétion (9) qui déclenche l'ovulation — non seulement se passent à des moments différents et exercent des effets différents sur les ovaires, mais aussi sont sous la dépendance de facteurs différents. La sécrétion tonique de la LH est partiellement supprimée (7) par la lente montée des œstrogènes (3) durant la phase folliculaire et est totalement bloquée (17) par l'augmentation de la progestérone durant la phase lutéale (13). Comme la sécrétion tonique de LH stimule la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone, il s'agit là d'une rétroaction négative typique.

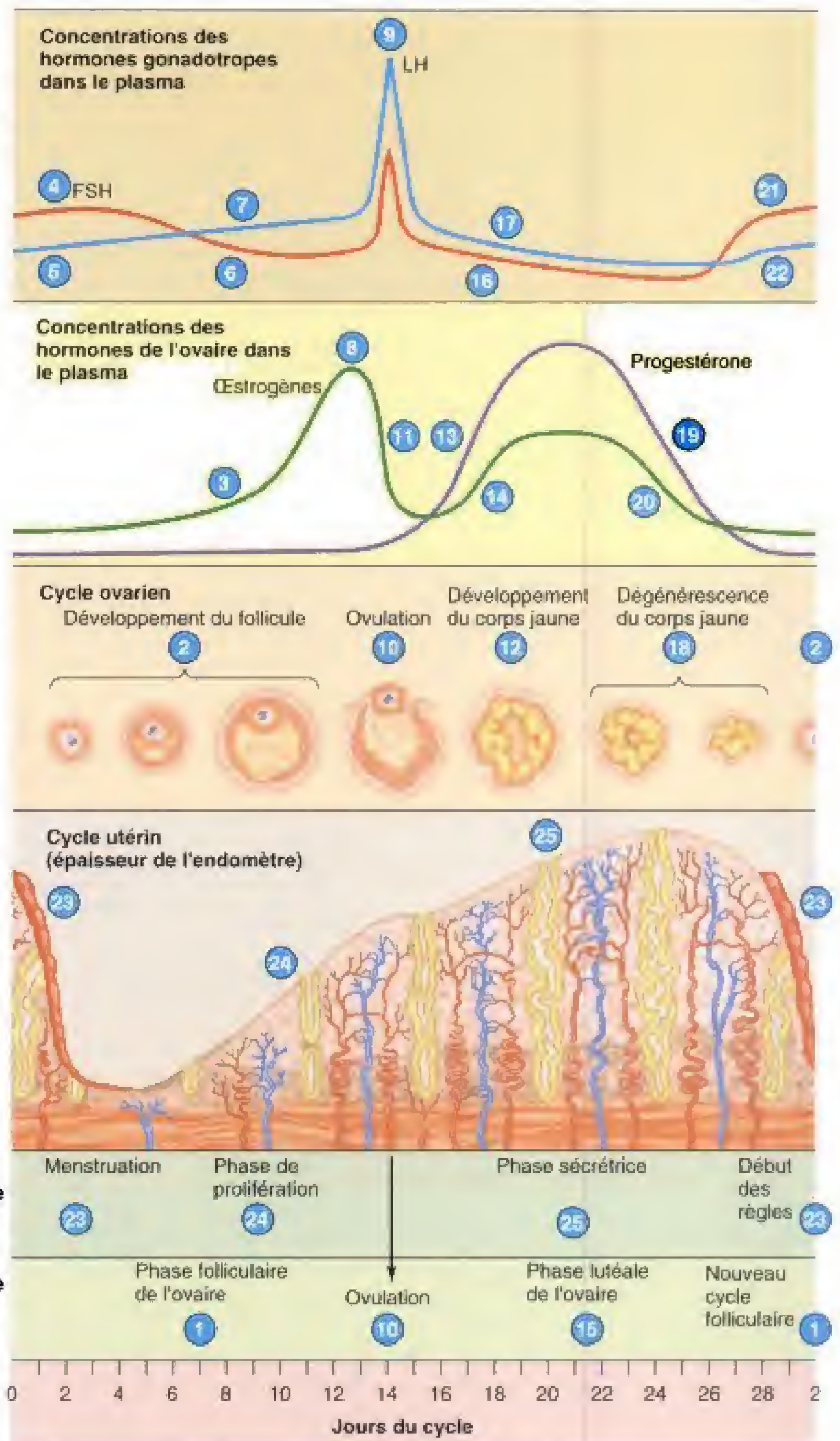
Par contre, le pic de LH est déclenché par une rétroaction positive. Tandis qu'à faible concentration, les œstrogènes inhibent la sécrétion de la LH pendant la première partie de la phase folliculaire, leur forte concentration, atteinte quand leur sécrétion est maximale tard durant la phase folliculaire (● figure 18-12),



# ● **FIGURE 18-12**

Correspondance entre la concentration des hormones et les modifications cycliques de l'ovaire et de l'utérus. Durant la phase folliculaire (première moitié du cycle de l'ovaire) (1) le follicule ovarien (2) sécrète des œstrogènes (3) sous l'influence de FSH (4) LH (5) et des œstrogènes eux-mêmes (6). La concentration faible mais croissante des œstrogènes (1) inhibe la sécrétion de FSH qui diminue pendant la dernière partie de la phase folliculaire (6 et 2) supprime incomplètement la sécrétion tonique de LH qui augmente progressivement durant la phase folliculaire (7). Quand la production d'œstrogènes est maximale, le pic d'œstrogènes (8) à la fin de cette phase déclenche la brusque libération de LH (9). Le pic de LH entraîne l'ovulation du follicule mature (10). La production d'œstrogènes s'effondre (11) par suite du déclin du follicule.

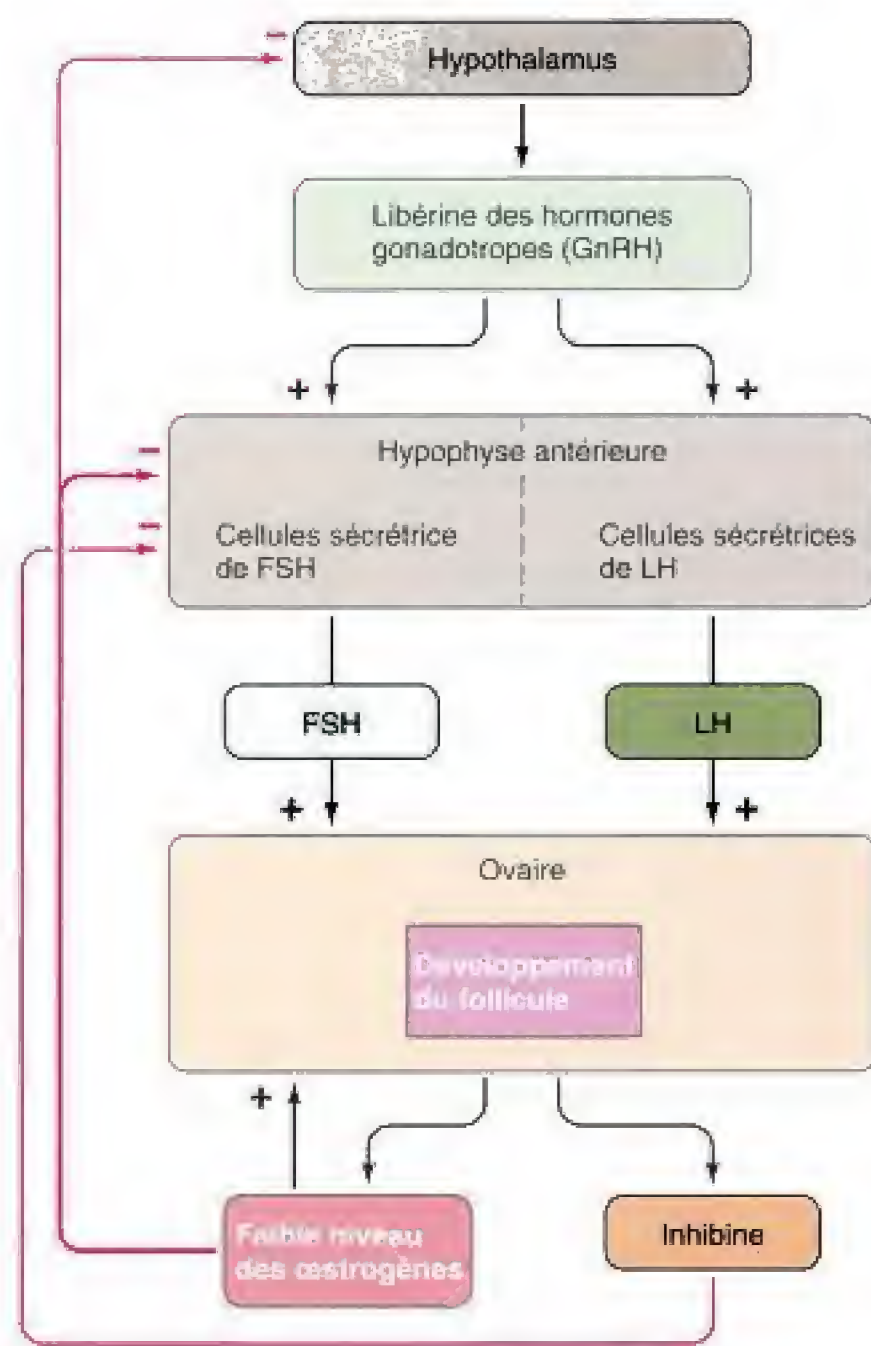
Les cellules restantes du follicule se transforment en corps jaune (12) qui sécrète de la progestérone (13) et des œstrogènes (14) pendant la phase lutéale (seconde moitié du cycle de l'ovaire) (15). La progestérone inhibe fortement la production de FSH (16) et de LH (17) qui diminue progressivement pendant la phase lutéale. En l'absence de fécondation et d'implantation de l'œuf dans l'utérus la progestérone (19) et les œstrogènes (20) baissent fortement quand le corps jaune dégénère (18) en deux semaines environ, ce qui lève l'inhibition de la sécrétion de LH et FSH dont la remontée (21),(22) stimule le développement de nouveaux follicules et une nouvelle phase folliculaire (1), (2). Le cycle utérin concomitant est dû à l'effet sur l'utérus des hormones ovariennes. Au début de la phase folliculaire ; l'endomètre, qui est très vascularisé et riche en nutriments, se détache (menstruation) (23) à la suite de l'effondrement de la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone (19),(20) dû à la dégénérescence du corps jaune à la fin de la phase lutéale précédente (18). Tard dans la phase folliculaire, la montée des œstrogènes (3) entraîne la prolifération et l'épaississement de l'endomètre (24). Après l'ovulation (10) la progestérone sécrétée par le corps jaune (13) entraîne des modifications vasculaires et sécrétoires de l'endomètre préparé par les œstrogènes ce qui crée un environnement propice à l'implantation de l'œuf fécondé (Phase sécrétoire ou progestative de l'utérus) (25). Quand le corps jaune dégénère (18) une nouvelle phase folliculaire (1),(2) et le cycle menstruel recommencent (23).



stimule la sécrétion et déclenche le pic de la LH (● figure 18-14). Ainsi LH stimule la sécrétion des œstrogènes par le follicule et la forte concentration d'œstrogènes qui en résulte stimule la sécrétion de LH. Ceci est dû à la fois à l'effet stimulant direct de la forte concentration d'œstrogènes sur la sécrétion de la GnRH par l'hypothalamus, ce qui stimule celle de FSH et de LH, et aussi à l'augmentation de la sensibilité à la GnRH des cellules de l'antéhypophyse sécrétrices de LH. C'est ainsi que l'on

explique que le pic de LH au milieu du cycle soit beaucoup plus important que celui de FSH (9). En l'inhibine sécrétée par les cellules folliculaires inhibe préférentiellement les cellules sécrétrices de FSH ce qui empêche FSH de monter autant que LH. On ne connaît pas de rôle au petit pic de FSH qui accompagne au milieu du cycle celui de LH dont l'importance est cruciale. Seul un follicule mature est en mesure de sécréter suffisamment d'œstrogènes pour déclencher le pic de LH ; c'est pour cette raison





● FIGURE 18-13

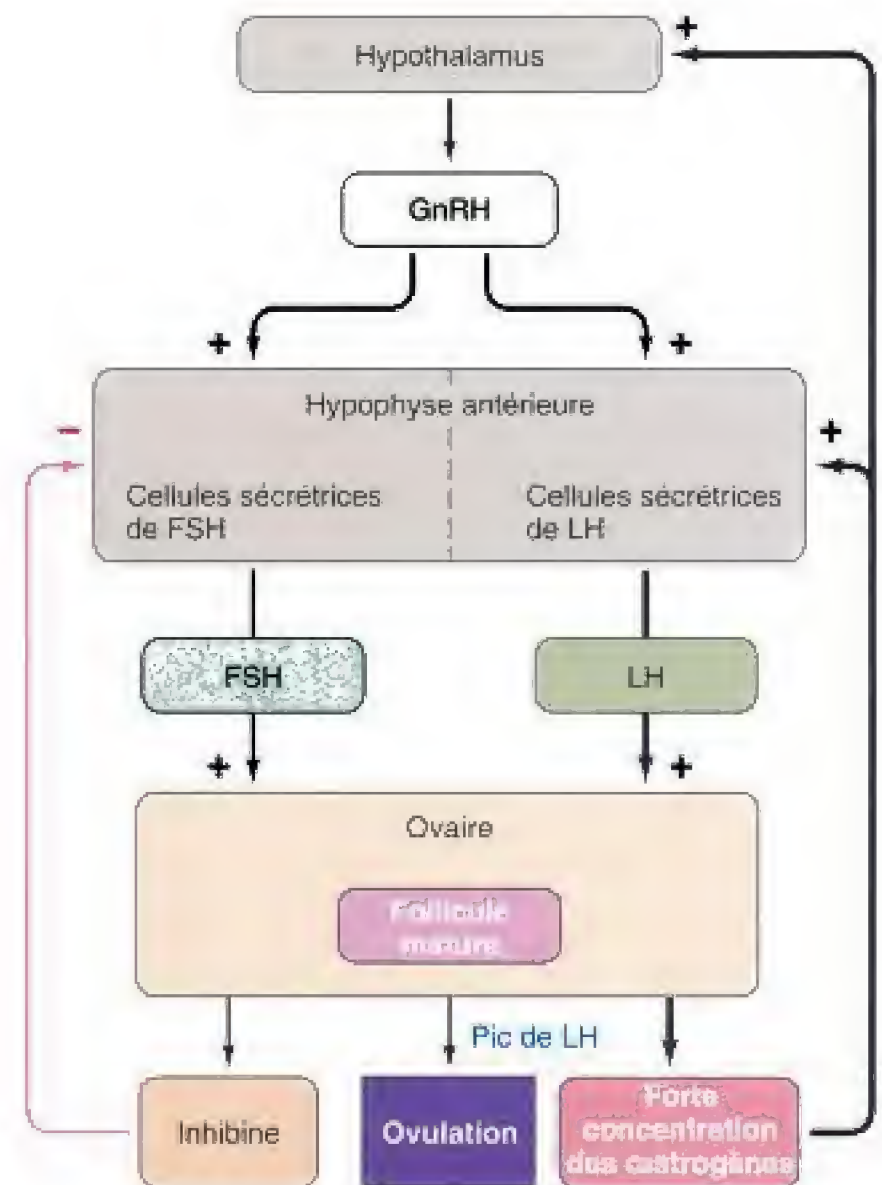
Contrôle par rétroaction de la sécrétion de FSH et de la sécrétion tonique de LH durant la phase folliculaire

que l'ovulation peut seulement avoir lieu une fois qu'un follicule a atteint son plein développement. En quelque sorte, le follicule informe l'hypothalamus qu'il est prêt pour l'ovulation. Le pic de LH dure seulement un jour ou deux au milieu du cycle, juste avant l'ovulation.

#### FACTEURS DONT DÉPEND LE CORPS JAUNE

LH est responsable de la persistance du corps jaune ; après en avoir déclenché le développement, la LH stimule la sécrétion durable d'hormones stéroïdes, progestérone (13) la plus abondante et œstrogènes (14) par le corps jaune. C'est seulement pendant la phase lutéale que la concentration de progestérone dans le plasma augmente car elle n'est pas sécrétée pendant la phase folliculaire. En bref, la phase folliculaire est dominée par les œstrogènes ; la phase lutéale par la progestérone.

Il y a une chute passagère de la concentration d'œstrogènes circulants vers le milieu du cycle (11) au moment du déclin du follicule sécréteur d'œstrogènes à la suite de l'ovulation. Les œstrogènes remontent durant la phase lutéale du fait de l'activité du corps jaune, mais sans toutefois atteindre la même concentration que vers la fin de la phase folliculaire. C'est la progestérone qui empêche la remontée des œstrogènes durant la



● FIGURE 18-14

Contrôle du pic de LH lors de l'ovulation

phase lutéale de déclencher un nouveau pic de LH. Alors même qu'une forte concentration d'œstrogènes stimule la sécrétion de LH, la progestérone, dominante durant la phase lutéale, inhibe fortement la sécrétion de LH comme celle de FSH (16) (17) (● figure 18-15). L'inhibition de FSH et de LH par la progestérone s'oppose à la maturation de nouveaux follicules durant la phase lutéale. Sous l'influence de la progestérone, l'appareil reproducteur est préparé à recevoir l'ovule qui vient d'être libéré pour le cas où il aurait été fécondé et non pas à mettre en route le développement d'un nouvel ovocyte. Les cellules lutéales ne sécrètent pas d'inhibine.

Le corps jaune fonctionne pendant deux semaines, au terme desquelles il dégénère si la fécondation n'a pas eu lieu (18). Les mécanismes de la dégénérescence du corps jaune ne sont pas totalement élucidés. La baisse de la LH circulante (17) due à la rétroaction exercée par la progestérone est sûrement en cause, de même que la production de prostaglandines et d'œstrogènes par le corps jaune lui-même. Le déclin du corps jaune termine la phase lutéale et crée les conditions d'apparition d'une nouvelle phase folliculaire. Quand le corps jaune dégénère, la production de progestérone et d'œstrogènes cesse et la concentration de ces hormones dans le plasma diminue (19) (20). La levée de leur effet inhibiteur sur l'hypothalamus permet la reprise de la sécrétion de FSH (21) et de la sécrétion tonique de LH (22). Sous l'influence de ces hormones gonadotropes, de nouveaux follicules primaires (2) entrent en développement et une nouvelle phase folliculaire débute (1).



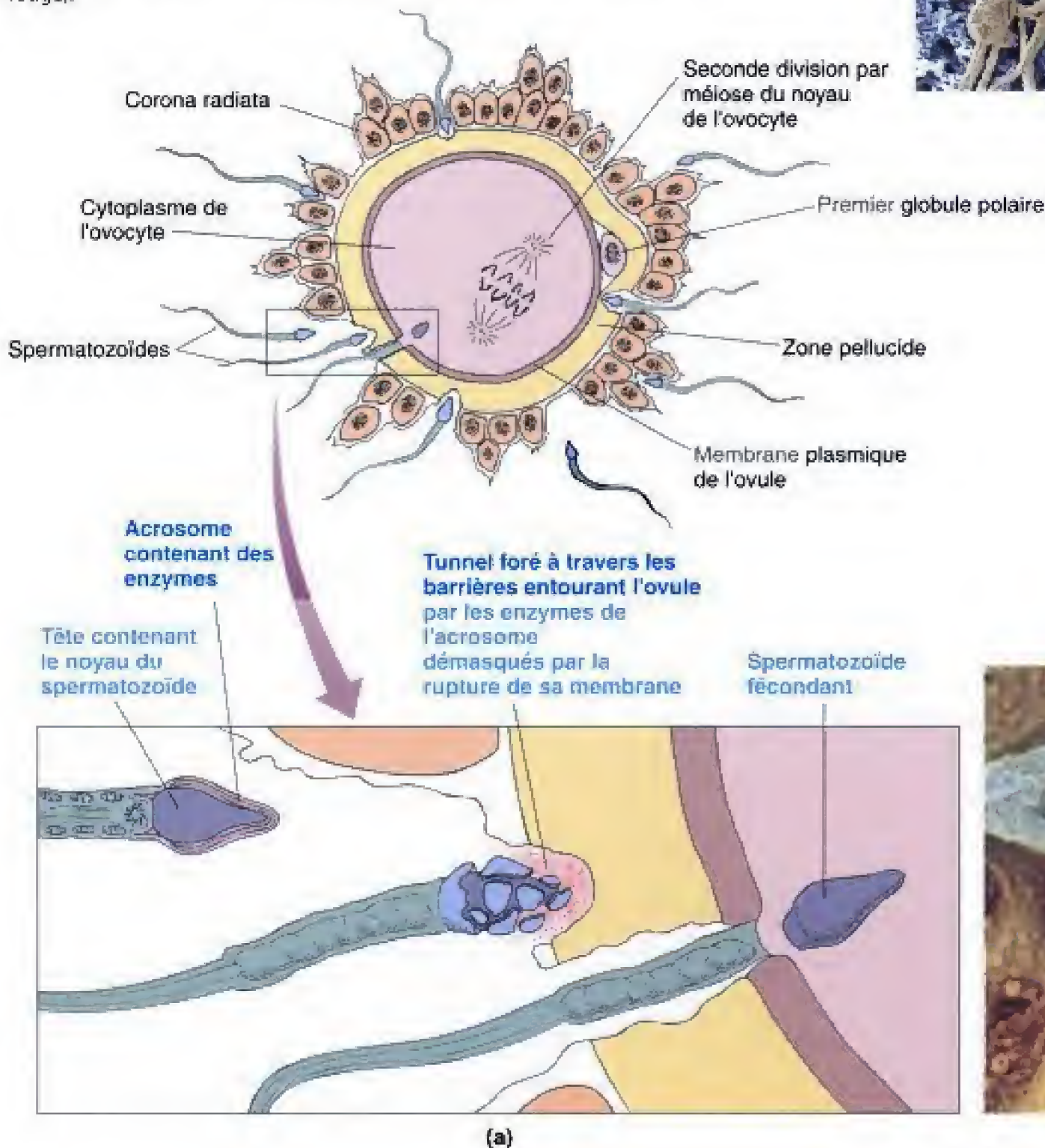
● **FIGURE 18-17** ►

Vue au microscope électronique à balayage des spermatozoïdes agglutinés à la surface d'un ovocyte

de la rupture de la membrane de l'acrosome au contact de la corona radiata, sont capables d'ouvrir une brèche dans ces barrières protectrices de l'ovule pour le passage de spermatozoïdes (● figure 18-18). Le premier spermatozoïde qui atteint l'ovule (en réalité un ovocyte de deuxième ordre), fusionne avec sa membrane et y déclenche des modifications chimiques qui la rendent impénétrable pour d'autres spermatozoïdes.

● **FIGURE 18-18**

**Fécondation.** a) Représentation schématisée d'un spermatozoïde forant un tunnel dans les barrières situées autour de l'ovocyte. b) Vue au microscope électronique à balayage d'un spermatozoïde après rupture de la membrane de l'acrosome et démasquage des enzymes de l'acrosome (en rouge).



David Sclart



prolongements du trophoblaste qui s'enfoncent dans l'endomètre en continuant à lyser des cellules utérines (étape ②). C'est ainsi que le trophoblaste remplit deux rôles : 1) il accomplit l'implantation et crée une cavité dans l'endomètre dans laquelle le blastocyste s'enfouit ; 2) il rend accessible les matériaux bruts et les nutriments dont le blastocyste a besoin pour son développement grâce à sa pénétration dans l'endomètre qui en est riche.

Stimulé par le trophoblaste envahissant, l'endomètre à son contact subit d'importantes modifications telles que l'augmentation de sa vascularisation et du stockage de nutriments qui renforcent sa capacité à soutenir le développement de l'embryon. L'endomètre modifié au contact du trophoblaste devient la **membrane déciduale**, extrêmement riche dans laquelle l'embryon s'enfouit. Une fois que l'embryon a pénétré dans l'endomètre par suite de l'activité du trophoblaste, une couche de cellules endothéliales le recouvre ce qui complète son enfouissement (● figure 18-21, étape ③). Les cellules du trophoblaste continuent leur travail de digestion des cellules déciduales environnantes pour fournir à l'embryon les matériaux qui lui sont nécessaires et ceci jusqu'à la formation du placenta.

## CONTRACEPTION



Les couples qui ont des rapports sexuels mais veulent éviter une grossesse disposent de plusieurs méthodes de contraception qui agissent en bloquant l'une des trois grandes étapes de la reproduction : transport des spermatozoïdes jusqu'à l'ovule ; ovulation ou implantation (pour plus de détails, consulter l'encadré ► En plus de l'essentiel, pp. 616-617). Passons à l'étude détaillée du placenta.

### ■ Le placenta est l'organe d'échanges entre le sang maternel et celui du fœtus

Les stocks de glycogène de l'endomètre suffisent seulement à la nourriture de l'embryon pendant les semaines initiales. Par la suite les besoins de l'embryon puis du fœtus durant le reste de la vie intra-utérine sont couverts grâce au développement du **placenta** qui est l'organe spécialisé des échanges entre le sang maternel et celui du fœtus (● figure 18-22). Le placenta se développe à partir du trophoblaste et de la membrane déciduale.

## FORMATION DU PLACENTA

Au douzième jour le fœtus est totalement enchâssé dans la **caduque** (portion de la muqueuse utérine qui après l'accouchement sera expulsée avec le placenta). À ce moment le trophoblaste comporte deux couches de cellules et porte le nom de **chorion**. Au fur et à mesure de son développement, le chorion sécrète des enzymes et forme un riche réseau de cavités dans la caduque. Ces cavités se remplissent de sang maternel du fait de l'érosion des parois des capillaires par le chorion. Des prolongements digitiformes (en forme de doigt) du tissu chorionique plongent dans les cavités pleines de sang maternel. Très vite des capillaires d'origine embryonnaire occupent ces prolongements du chorion ; ainsi se constituent les **villosités placentaires**.

Chaque villosité placentaire contient des capillaires de l'embryon (et plus tard du fœtus) entourés d'une fine couche de cellules du chorion qui séparent le sang de l'embryon (puis du fœtus) du sang maternel qui occupe les espaces intervillositaires. Il

n'y a donc pas de mélange entre le sang maternel et celui du fœtus mais la barrière qui les sépare est extrêmement mince. On peut se représenter cette disposition en pensant à des doigts dans un gant de caoutchouc (les villosités placentaires) plongés dans l'eau (le sang maternel dans les espaces intervillositaires) ; seul le caoutchouc sépare les doigts de l'eau. De la même façon seul le tissu chorionique et la paroi des capillaires fœtaux séparent le sang fœtal du sang maternel ; c'est à travers cette mince barrière que se font tous les échanges entre eux. C'est ce système fait de structures maternelles (déciduale) et fœtales (chorion) qui constitue le placenta.

Avant même d'être pleinement développé le placenta est fonctionnel environ cinq semaines après l'implantation. À cette date le cœur du fœtus fait circuler le sang dans les villosités placentaires et les tissus de l'embryon. Pendant toute la gestation le sang circule entre les villosités placentaires et la circulation fœtale par l'artère ombilicale et la veine ombilicale situées dans le cordon ombilical qui est la voie vitale entre le fœtus et le placenta (● figure 18-22). Le sang maternel du placenta est renouvelé en permanence par le sang qui provient des artérioles utérines, circule dans les espaces intervillositaires où ont lieu les échanges avec le sang fœtal et les quitte par la circulation veineuse de l'utérus.

## RÔLE DU PLACENTA

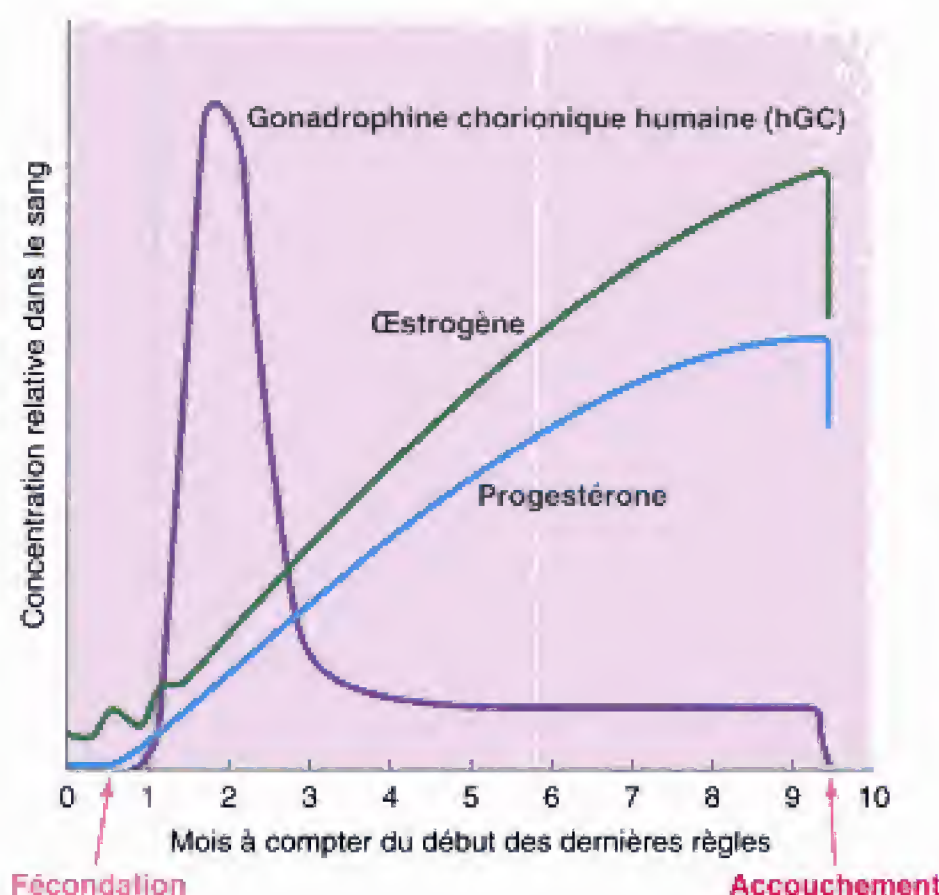
Pendant la vie intra-utérine, le placenta joue le rôle d'appareil respiratoire, de système digestif et de rein pour le fœtus. Ceci ne signifie pas que ces systèmes n'existent pas chez le fœtus mais plutôt qu'ils ne sont pas en état (et n'en ont nul besoin) d'assurer des échanges entre le fœtus et l'environnement extra-utérin. Les nutriments et l'O<sub>2</sub> diffusent du sang maternel vers le sang fœtal à travers la mince barrière placentaire tandis que le CO<sub>2</sub> et d'autres déchets du métabolisme diffusent en sens inverse. Les nutriments et l'O<sub>2</sub> apportés au fœtus par le sang maternel proviennent de l'environnement grâce à l'appareil respiratoire et au système digestif maternels, et les déchets et le CO<sub>2</sub> gagnés par le sang maternel sont éliminés vers l'environnement par les poumons et les reins de la mère. L'organisme maternel doit donc faire face aux besoins du fœtus et à ses besoins propres.



Malheureusement, beaucoup de drogues, de polluants de l'environnement, d'agents chimiques et de microorganismes contenus dans le sang maternel sont capables de franchir la barrière placentaire et peuvent être néfastes pour le fœtus. Par exemple, les nouveau-nés de mères héroïnomanes sont devenus « accros » pendant la gestation et souffrent du syndrome de sevrage après la naissance. Des substances plus communes, telles que l'alcool, l'aspirine et des constituants de la fumée de tabac peuvent atteindre le fœtus et exercer chez lui des effets néfastes (l'embryo-fœtopathie alcoolique (syndrome d'alcoolisation fœtale) est la première cause de handicap non génétique à la naissance, NdT). De même, une mère infectée par le virus de l'immunodéficience (VIH.) peut transmettre le sida à son enfant avant la naissance. Il faut donc qu'une femme enceinte prête grande attention à toute exposition à un risque potentiel pour le fœtus.

En plus de son rôle d'échangeur, le placenta est un organe endocrine temporaire durant la grossesse.





● **FIGURE 18-23**

Hormones du placenta pendant la grossesse

duisent de la DHEA. Le placenta extrait celle-ci du sang fœtal et la convertit en œstrogènes qu'il sécrète dans le sang maternel.

Par contre le placenta est capable d'effectuer toute la synthèse de la progestérone tôt après l'implantation. Certes le placenta dispose de tous les enzymes nécessaires à cette synthèse à partir du cholestérol contenu dans le sang maternel, mais la quantité d'hormone produite est proportionnelle au poids du placenta. Celui-ci est simplement trop petit jusqu'à la dixième semaine de gestation pour produire suffisamment de progestérone. L'augmentation de la concentration de la progestérone circulante au cours des sept derniers mois de la gestation est la conséquence de l'augmentation du volume du placenta.

#### RÔLE DES OESTROGÈNES ET DE LA PROGESTÉRONE PENDANT LA GROSSESSE

Nous avons vu qu'une forte concentration d'œstrogènes et de progestérone est essentielle pour le bon déroulement de la grossesse. Les œstrogènes stimulent la croissance continue du myomètre au cours de la grossesse ; une forte musculature utérine est nécessaire pour expulser le fœtus pendant l'accouchement. Les

œstrogènes stimulent aussi le développement des canaux des glandes mammaires par lesquels le lait est expulsé au cours de l'allaitement.

La progestérone a différents rôles au cours de la gestation. Un effet important est l'inhibition des contractions utérines ce qui réduit le risque d'avortement spontané. Elle favorise la formation d'un bouchon muqueux dans le canal cervical ce qui protège le fœtus contre des agents contaminants présents dans le vagin. Enfin elle stimule le développement des glandes mammaires ce qui prépare la lactation.

#### ■ L'organisme maternel s'adapte aux besoins accrus dus à la gestation

La gestation (grossesse) dure approximativement trente-huit semaines à partir de la conception soit quarante semaines à partir de la fin des dernières règles. Pendant la gestation, l'embryon devenu fœtus se développe jusqu'à devenir capable de quitter l'environnement maternel protecteur. Pendant cette période, l'organisme maternel est le siège de modifications qui lui permettent de faire face aux besoins liés à la gestation. Le changement le plus manifeste est l'augmentation de taille de l'utérus dont le poids est multiplié par vingt sans prendre en compte le poids de son contenu. Les seins grossissent et acquièrent la capacité de produire du lait. D'autres systèmes, en dehors de l'appareil reproducteur, sont l'objet de nécessaires adaptations. Le volume sanguin augmente de 30 % et le débit cardiaque augmente en réponse à l'augmentation du débit utérin dû au développement du placenta. L'augmentation de poids n'est due qu'en partie au poids du fœtus et correspond pour le reste au poids de l'utérus, placenta compris, et à celui du volume sanguin supplémentaire. La ventilation augmente de près de 20 % pour faire face au besoin en  $O_2$  du fœtus et pour éliminer le  $CO_2$  qu'il produit. Le débit urinaire augmente et les reins éliminent le surplus de déchets produits par le fœtus. L'activité métabolique croissante du fœtus cause l'augmentation des besoins nutritionnels de la mère. Le fœtus prélève ce dont il a besoin même si cela entraîne un déficit nutritionnel chez la mère. Par exemple si la mère n'absorbe pas assez de  $Ca^{2+}$ , du calcium des os maternels sera mobilisé pour assurer la calcification adéquate du squelette fœtal.

#### ■ Les changements de fin de grossesse préparent l'accouchement

L'accouchement (parturition, enfantement) nécessite : 1) la dilatation du canal cervical par lequel le fœtus sort de l'utérus vers le vagin et l'extérieur et 2) des contractions de l'utérus suffisamment fortes pour expulser le fœtus.

Différentes adaptations ont lieu vers la fin de la grossesse en préparation de l'accouchement. Pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, l'utérus est calme à cause de l'inhibition par la progestérone des contractions du myomètre. Pendant le dernier trimestre, l'excitabilité du myomètre augmente et de faibles contractions dont la force et la fréquence augmentent se produisent. Parfois elles sont assez fortes et régulières pour faire croire au début du travail.

Pendant toute la grossesse, l'orifice utérin est scellé car le col reste rigide et fermé. À l'approche de l'accouchement, le col se ramollit par suite de modifications de son tissu conjonctif. Le col devient ainsi plus malléable de sorte qu'il peut se dilater sous l'ef-



## ■ Il y a une rétroaction positive au cours de l'accouchement

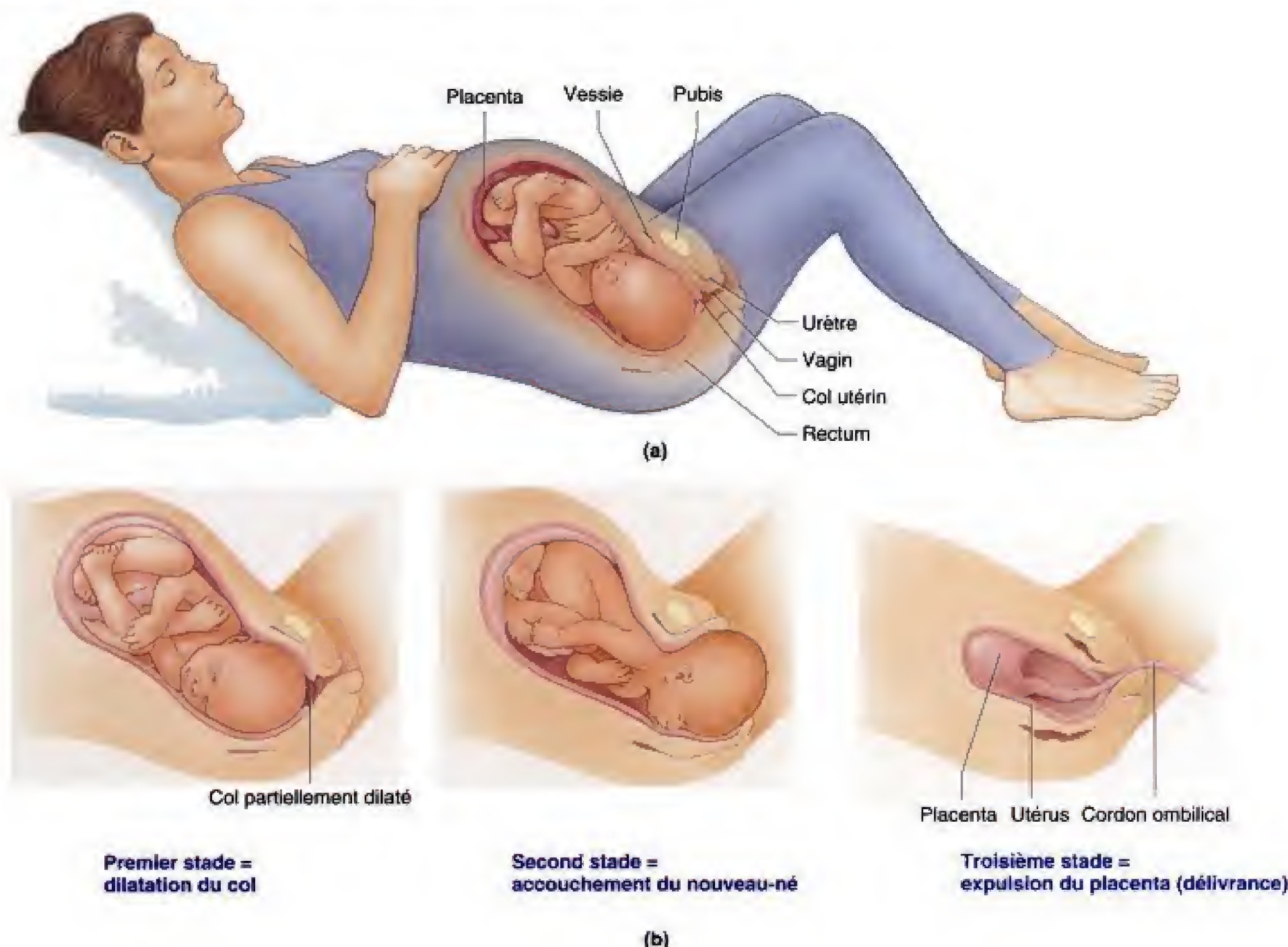
Une fois que la forte concentration d'oestrogènes a augmenté la capacité de réponse de l'utérus à l'ocytocine, les contractions utérines sont de force, de fréquence et de durée croissantes pendant le travail jusqu'à l'expulsion du contenu de l'utérus. Au début elles durent environ 30 secondes et ont lieu toutes les 25 ou 30 minutes ; à la fin elles durent 60 à 90 secondes et se reproduisent toutes les deux ou trois minutes.

L'augmentation des contractions utérines au cours du travail est due à une rétroaction positive à laquelle participent l'ocytocine et des prostaglandines (● figure 18-24). Chaque contraction commence au fond de l'utérus et progresse jusqu'au col. La pression exercée par le fœtus sur le col a deux effets. Premièrement,

la tête appuie comme un coin sur le col ramolli et dilate le canal cervical. Deuxièmement, la distension du col cause la sécrétion réflexe d'ocytocine. La stimulation de mécanorécepteurs du col par la pression exercée par le fœtus cause un message nerveux ascendant le long de la moelle épinière qui gagne l'hypothalamus qui, à son tour, stimule la sécrétion d'ocytocine. Cette ocytocine supplémentaire cause le renforcement des contractions de l'utérus, d'où la pression accrue du fœtus sur le col et la libération d'encore plus d'ocytocine. Cette rétroaction neuro-hormonale est renforcée par des prostaglandines dont la production dans la caduque est stimulée par l'ocytocine et qui sont un puissant stimuli des contractions du myomètre ce qui cause des contractions utérines encore plus fortes. Cette rétroaction positive telle que les contractions utérines déclenchent la production d'ocytocine et

### ● FIGURE 18-25

Étapes du travail. a) Position du fœtus à la fin de la grossesse. b) Étapes du travail.





de prostaglandine qui les stimulent continue jusqu'à ce que la pression exercée sur le col cesse au moment de la naissance.

## ÉTAPES DU TRAVAIL

Le travail comporte trois étapes : 1) dilatation du col ; 2) expulsion du bébé et 3) évacuation du placenta (délivrance) (● figure 18-25). Au début du travail ou pendant la première phase, les membranes entourant le sac amniotique, ou « poche des eaux » se rompent. Le liquide amniotique qui s'écoule par le vagin contribue à la lubrification de la filière génitale.

- **Première phase.** Pendant la première phase le col se dilate jusqu'à un diamètre de 10 cm environ afin de pouvoir laisser passer la tête du bébé. Ce stade est le plus long allant de quelques heures à vingt-quatre heures chez certaines primipares (en cas de premier accouchement). En cas de présentation autre que céphalique, quand une autre partie que la tête appuie sur le col elle est en général moins efficace que la tête pour dilater le col. Le diamètre de la tête est le plus grand. Aussi en cas de présentation du siège, la dilatation du col peut être insuffisante pour laisser passer la tête et l'accouchement ne peut pas se poursuivre sans une intervention médicale.

- **Deuxième phase.** La seconde phase du travail, qui est la naissance du bébé proprement dite, commence une fois que la dilatation du col est complète. Quand le bébé commence sa descente dans le col et le vagin, des récepteurs à l'étirement du vagin sont stimulés ce qui entraîne des contractions réflexes des muscles de la paroi abdominale synchronisées avec les contractions utérines. Ceci augmente les forces qui poussent le bébé dans la filière génitale. La mère peut faciliter la délivrance par des contractions volontaires des muscles abdominaux au moment des contractions utérines (la mère « pousse » pendant chaque « douleur de l'accouchement »). Cette seconde phase est en général beaucoup plus courte que la première ; elle dure normalement de trente à quatre-vingt-dix minutes. Le bébé est toujours relié au placenta par le cordon ombilical. Celui-ci est lié et sectionné et le moignon se ratatine en quelques jours laissant la cicatrice ombilicale, ou **nombril**.

- **Troisième phase.** Peu après la naissance du bébé, une nouvelle série de contractions utérines cause le détachement du placenta et son expulsion par le vagin. L'expulsion du placenta, nommée la **délivrance**, est le troisième stade de l'accouchement et aussi le plus court étant achevé quinze à trente minutes après la naissance du bébé. Une fois le placenta expulsé, des contractions du myomètre contribuent à la fermeture des vaisseaux utérins dans la zone d'attachement du placenta ce qui prévient les hémorragies de la délivrance. (Il faut s'assurer par l'examen attentif du placenta qu'il a été expulsé en totalité. Si ce n'est pas le cas on peut être amené à pratiquer une révision utérine pour retirer les fragments manquants et éviter une hémorragie de la délivrance, NdT).

## INVOLUTION DE L'UTÉRUS

Dans les quatre à six semaines qui suivent l'accouchement, l'utérus reprend sa taille normale d'avant la gestation. Pendant cette involution les résidus de l'endomètre qui n'ont pas été expulsés avec le placenta se désintègrent progressivement et sont éliminés ce qui donne lieu à des pertes vaginales durant trois à six semaines. Après cela, l'endomètre est revenu à son état normal.

L'involution est en grande partie due à l'effondrement des œstrogènes et de la progestérone circulants lié à la disparition du placenta qui les produisait. L'involution est facilitée en cas d'allaitement maternel car l'ocytocine sécrétée en réponse à la stimulation du mamelon par la tétée stimule les contractions de l'utérus qui aident l'utérus à reprendre sa taille normale. L'involution est habituellement complète en quatre semaines environ chez les mères qui allaitent et environ six semaines chez celles qui ne le font pas.

## ■ La lactation dépend de multiples stimuli hormonaux

Le système reproducteur féminin assure le développement d'un nouvel être de la conception jusqu'à l'accouchement et continue à le nourrir pendant les premiers temps de la vie en dehors de l'environnement maternel protecteur. Le lait maternel (ou un équivalent) est essentiel pour la survie du nouveau-né. Durant la gestation les glandes mammaires sont préparées en vue de la lactation (production de lait).

Chez une femme qui n'est pas enceinte, les seins sont faits essentiellement de tissu adipeux et d'un système rudimentaire de canaux. La taille des seins est déterminée par la quantité de tissu adipeux lequel n'a rien à voir avec la production de lait.

## PRÉPARATION DES SEINS À LA LACTATION

Dans le contexte hormonal de la gestation, les glandes mammaires se développent de façon que leur structure et leur fonction les rendent capables de produire du lait. Il y a développement d'un réseau de canaux de plus en plus fins qui rayonnent à partir du mamelon et aboutissent aux lobules (● figure 18-26a). Chaque **lobule** est constitué par une grappe d'alvéoles dont les cellules épithéliales synthétisent le lait qui est sécrété dans la lumière des alvéoles et s'écoule jusqu'au mamelon par les canaux collecteurs (● figure 18-26b).

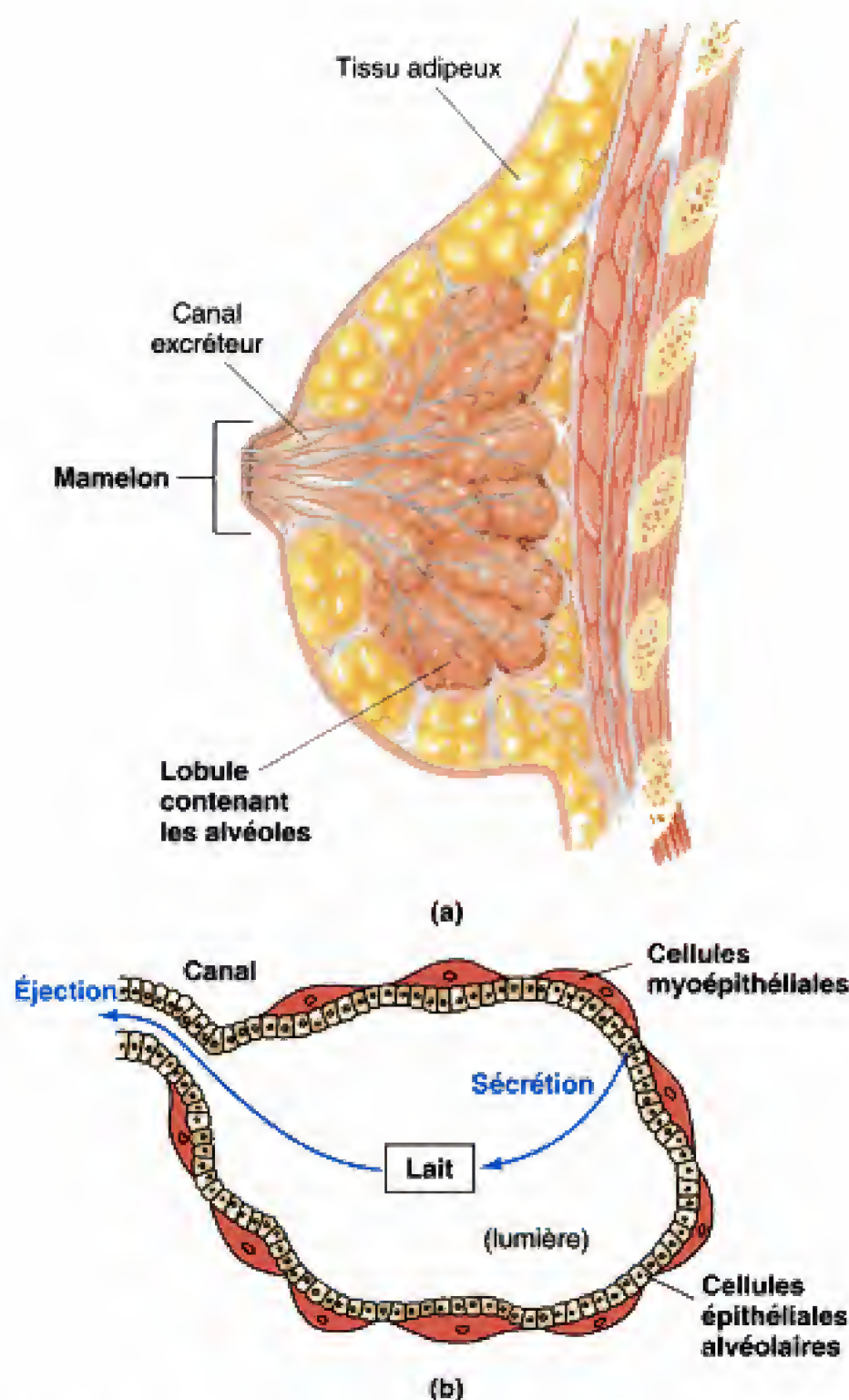
La forte concentration d'œstrogènes durant la grossesse stimule le développement des canaux, celle de la progestérone la formation de lobules et d'alvéoles. La forte concentration de *prolactine* (une hormone antéhypophysaire dont la sécrétion est stimulée par la montée des œstrogènes) contribue aussi au développement de la glande mammaire en stimulant la production d'enzymes nécessaires à la production de lait.

## PRÉVENTION DE LA LACTATION DURANT LA GROSSESSE

La plupart des modifications précédentes ont lieu pendant la première moitié de la gestation de sorte que les glandes mammaires ont la capacité de produire du lait dès le milieu de la grossesse. Cependant, il n'y a pas de lactation avant l'accouchement. Ceci est dû à l'inhibition par les fortes concentrations d'œstrogènes et de progestérone de l'effet stimulant de la prolactine qui est le principal stimulus de la sécrétion de lait. Ainsi les fortes concentrations d'hormones stéroïdes du placenta stimulent le développement de l'appareil producteur de lait mais l'empêchent d'entrer en action avant la naissance du bébé.

C'est la chute brusque des œstrogènes et de la progestérone contemporaine de l'expulsion du placenta qui permet la mise en route de la lactation (Un résumé des effets des œstrogènes et de la progestérone pendant la grossesse et la lactation figure dans le ▲ tableau 18-5).





● **FIGURE 18-26**

**Anatomie de la glande mammaire.** a) Coupe sagittale d'une glande mammaire. b) représentation schématisée de l'anatomie microscopique d'un alvéole de la glande mammaire. Les cellules épithéliales alvéolaires sécrètent le lait dans la lumière. La contraction des cellules myoépithéliales cause l'éjection du lait par le canal excréteur.

### STIMULATION DE LA LACTATION PAR LA TÉTÉE

Une fois que la production de lait a commencé après l'accouchement, elle est entretenue par deux hormones : 1) la prolactine qui stimule la production du lait par l'épithélium alvéolaire et 2) l'ocytocine qui cause l'éjection du lait, c'est-à-dire l'expulsion du lait hors des alvéoles et par les canaux vers l'extérieur. La libération de ces deux hormones est stimulée par un réflexe déclenché par la tétée (● figure 18-27).

• **Libération d'ocytocine et éjection du lait.** Le bébé n'est pas capable d'aspirer le lait hors des alvéoles. Le lait doit être exprimé des alvéoles dans les canaux vers le mamelon par la contraction des cellules myoépithéliales spécialisées qui entourent chaque alvéole (● figure 18-26b). La tétée stimule des terminaisons sensibles du mamelon ce qui donne naissance à des messages ner-

### ▲ **TABLEAU 18-5**

Actions des œstrogènes et de la progestérone

#### **ŒSTROGÈNES**

##### **Effets sur les tissus sexuels spécifiques**

- Indispensables pour la maturation de l'ovule et sa libération
- Stimulation de la croissance et maintien de l'état du tractus génital féminin
- Stimulation de la maturation du follicule
- Fluidification du mucus permettant le passage des spermatozoïdes
- Facilitation du transfert du spermatozoïde dans l'oviducte grâce à la stimulation de contractions ascendantes de celui-ci et de l'utérus
- Stimulation de la croissance de l'endomètre et du myomètre
- Stimulation de la synthèse de récepteurs de la progestérone
- Déclenchement de l'accouchement en augmentant la réponse de l'utérus à l'ocytocine à la fin de la grossesse grâce à deux effets : synthèse de récepteurs du myomètre à l'ocytocine et développement des jonctions communicantes du myomètre permettant à l'utérus de se contracter en bloc en réponse à l'ocytocine

##### **Autres effets sur l'appareil reproducteur**

- Développement des caractères sexuels secondaires
- Contrôle de la sécrétion de GnRH et des gonadotrophines
- Inhibition à faible concentration
- Déclenchement du pic de LH à forte concentration
- Stimulation du développement des canaux de la glande mammaire pendant la grossesse
- Inhibition de l'effet stimulant de la sécrétion de lait sur la prolactine durant la grossesse

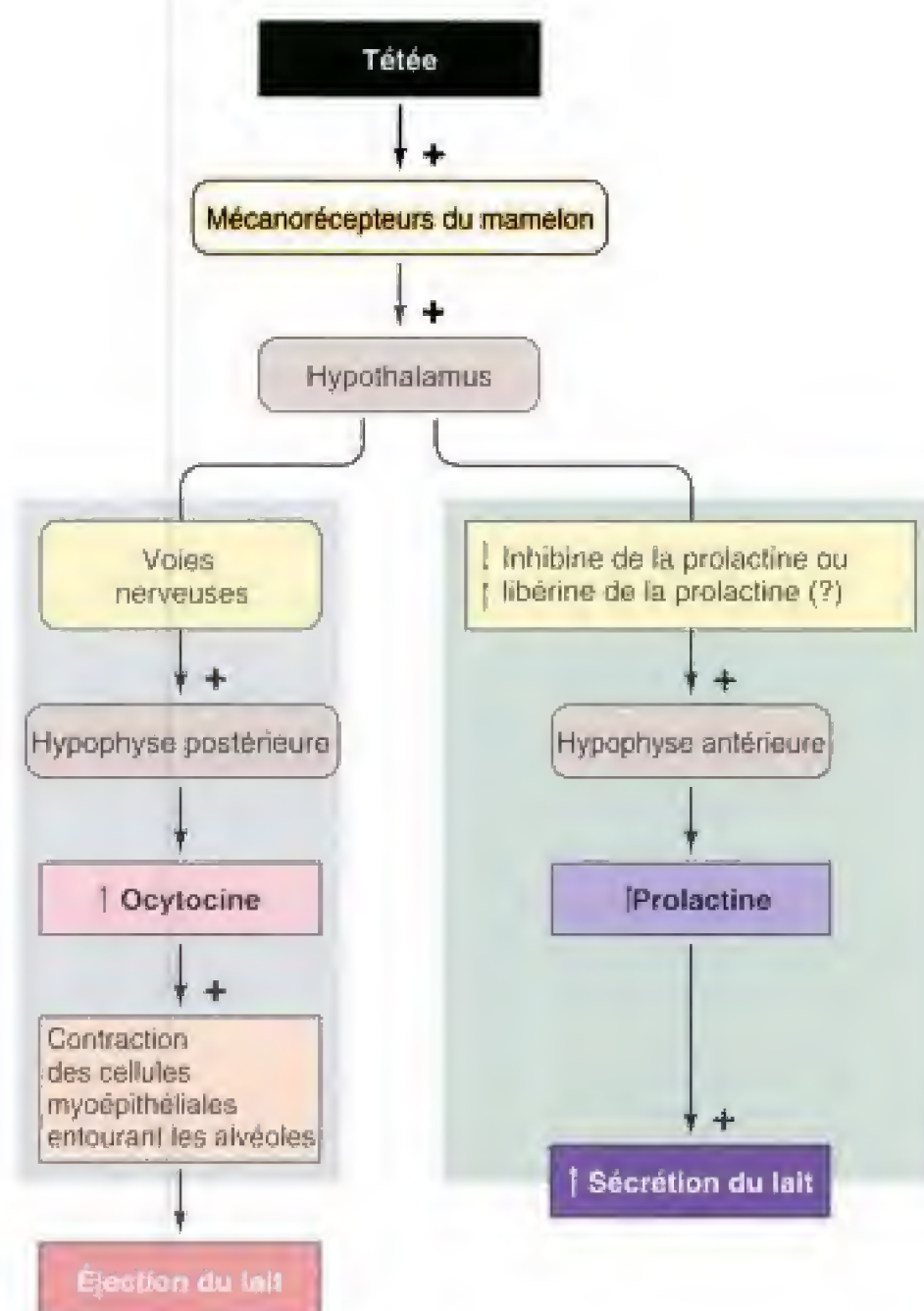
##### **Effets autres que sur l'appareil reproducteur**

- Dépôt de graisses
- Augmentation de la densité osseuse
- Soudure du cartilage de conjugaison.

#### **PROGESTÉRONE**

- Préparation d'un environnement adapté à la nourriture de l'embryon/foetus
- Formation du bouchon de muqueuse épais dans le canal cervical
- Inhibition de la sécrétion de GnRH et de gonadotrophines
- Stimulation du développement des alvéoles de la glande mammaire pendant la grossesse
- Inhibition de l'effet stimulant de la sécrétion de lait par la prolactine durant la grossesse
- Inhibition des contractions utérines pendant la grossesse.





● FIGURE 18-27

#### Réflexe d'éjection du lait

veux (potentiels d'action) qui montent dans la moelle épinière et le tronc cérébral jusqu'à l'hypothalamus. Celui-ci ainsi activé déclenche la libération d'ocytocine par l'hypophyse postérieure. L'ocytocine fait se contracter les cellules myoépithéliales ce qui cause l'éjection du lait. Celle-ci continue seulement tant que l'enfant tète de sorte que l'écoulement du lait n'a lieu que tant que le bébé le provoque ; même si les alvéoles sont gorgées de lait, l'écoulement de celui-ci n'a lieu qu'en présence d'ocytocine. Toutefois il peut y avoir écoulement de lait du fait de réflexes conditionnés. Par exemple les pleurs du bébé peuvent déclencher un écoulement de lait par les mamelons. À l'inverse des stress psychologiques, agissant par l'intermédiaire de l'hypothalamus, peuvent empêcher l'éjection du lait. Une attitude positive et un environnement calme sont importants pour le succès de l'allaitement maternel.

- **Libération de prolactine et sécrétion du lait.** La tétée déclenche non seulement la sécrétion d'ocytocine mais aussi celle de prolactine. La production de prolactine par l'hypophyse antérieure est sous la dépendance de deux hormones hypothalamiques : l'inhibine de la prolactine (PIH) et la libérine de la prolactine (PRH). On sait maintenant que la PIH est la dopamine qui est aussi un neurotransmetteur dans le cerveau. La nature chimique de la PRH n'est pas connue avec certitude mais certains pensent

qu'il s'agit d'ocytocine qui est sécrétée par l'hypothalamus dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et stimulerait la sécrétion de prolactine par l'hypophyse antérieure. Ce rôle de l'ocytocine est différent de celui qu'elle a quand elle est stockée dans la posthypophyse.

La plupart du temps, la PIH est prépondérante de sorte que la concentration de prolactine est faible. Pendant la lactation, de la prolactine est sécrétée chaque fois que le bébé tète sous l'effet d'un réflexe déclenché par des influx afférents provenant du mamelon et relayés jusqu'à l'hypothalamus. On ne sait pas à coup sûr si la sécrétion réflexe de prolactine est liée à l'inhibition de la sécrétion de la PIH, à la stimulation de celle de la PRH ou aux deux ensemble. La prolactine stimule la sécrétion par l'épithélium alvéolaire de lait qui remplit les alvéoles dont le contenu a été exprimé (● figure 18-27).

La stimulation concomitante par la tétée de l'éjection et de la production de lait fait que celle-ci est ajustée aux besoins du bébé. Plus l'enfant tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes.

### L'allaitement maternel est avantageux pour la mère et le bébé

Le lait est composé d'eau, de triglycérides, d'un glucide, de lactose (sucre de lait), de diverses protéines et de sels minéraux notamment calcium et phosphates.

#### AVANTAGES DE L'ALLAITEMENT MATERNEL POUR LE BÉBÉ

En plus de nutriments, le lait contient des cellules immunitaires, des anticorps, et d'autres substances chimiques qui protègent le bébé avant qu'il soit capable d'avoir une réponse immunitaire propre quelques mois après la naissance. Le colostrum, qui est le lait produit pendant les cinq premiers jours après l'accouchement, contient moins de lipides et de lactose mais plus de protéines en particulier de substances immuno-protectrices. Tous les bébés acquièrent une certaine immunité passive pendant la grossesse grâce au passage d'anticorps maternels à travers le placenta. Ces anticorps ont une durée de vie courte et souvent ne persistent pas jusqu'à ce que le système immunologique du bébé soit capable de se débrouiller tout seul. Les enfants nourris au sein bénéficient d'une protection immunologique pendant cette période vulnérable.

#### AVANTAGES DE L'ALLAITEMENT MATERNEL POUR LA MÈRE

L'allaitement au sein a aussi des avantages pour la mère. L'ocytocine sécrétée sous l'effet de la tétée accélère l'involution de l'utérus. La tétée supprime le cycle menstruel en inhibant la sécrétion de FSH et de LH, probablement par l'intermédiaire de l'inhibition de GnRH. La lactation empêche l'ovulation et est un moyen de prévenir une nouvelle grossesse (quoique ce ne soit pas une méthode de contraception efficace à cent pour cent), ce qui permet d'espacer les grossesses de sorte que les ressources dont dispose l'organisme de la mère soient à la disposition du bébé et ne soient pas partagées avec un nouvel embryon.

#### ARRÊT DE LA PRODUCTION DE LAIT AU SEVRAGE

Après le sevrage deux facteurs contribuent à l'arrêt de la production de lait. Premièrement, la cessation des tétées supprime la sécrétion réflexe de prolactine, stimulus essentiel de la synthèse et de la sécrétion du lait. L'arrêt de la tétée cause aussi l'arrêt de



- S'il n'y a ni fécondation ni implantation, le corps jaune dégénère. L'arrêt de sa production hormonale cause la désintégration et la chute du revêtement interne de l'utérus alors très développé, ce qui cause les règles (écoulement menstruel). En même temps, une nouvelle phase folliculaire commence (cf. *figure 18-12*).
- Les règles se terminent et l'endomètre se reconstitue sous l'influence de la montée des œstrogènes sécrétés par le nouveau follicule (cf. *figure 18-12*).
- S'il y a fécondation, elle a lieu dans la trompe de Fallope où ont été transportés l'ovule libéré et les spermatozoïdes déposés dans le vagin (cf. *figures 18-16 et 18-18*).
- L'œuf fécondé est le siège de mitoses successives. En une semaine, il grossit et devient le blastocyste capable de s'implanter (cf. *figure 18-19*).
- Durant ce temps, l'endomètre est devenu très vascularisé et a stocké du glycogène sous l'influence de la progestérone de la phase lutéale. C'est dans l'endomètre ainsi préparé que le blastocyste s'implante grâce aux enzymes libérés par le trophoblaste formé de ses cellules externes. Ces enzymes digèrent l'endomètre riche en nutriments ce qui, d'une part, creuse dans l'endomètre la niche dans laquelle s'enfonce le blastocyste et, d'autre part, libère les nutriments de l'endomètre dont l'embryon a besoin pour son développement (cf. *figure 18-21*).
- Après l'implantation, le placenta fait de tissus maternel et fœtal se développe. Le placenta est l'organe par lequel se font les échanges entre les sangs maternel et fœtal ; c'est aussi un organe endocrine complexe qui sécrète différentes hormones essentielles pour le bon déroulement de la grossesse ; les plus importantes sont la gonadotrophine chorionique humaine, les œstrogènes et la progestérone (cf. *figure 18-22*).
- La gonadotrophine chorionique humaine est responsable de la persistance du corps jaune gravidique qui sécrète des œstrogènes et de la progestérone durant le premier trimestre de la grossesse jusqu'à ce que le placenta s'en charge pendant les

deux derniers trimestres. De fortes concentrations d'œstrogènes et de progestérone sont indispensables pour le bon déroulement de la grossesse (cf. *figure 18-23*).

- À terme, les contractions de l'utérus de fréquence, durée et intensité croissantes causent le déroulement des trois phases du travail : dilatation du col, expulsion du bébé et expulsion du placenta (cf. *figure 18-25*).
- Une fois que les contractions ont commencé au début du travail, leur force augmente sous l'effet d'une rétroaction positive. La poussée du fœtus sur le col causée par les contractions déclenche la sécrétion réflexe d'ocytocine qui est un puissant stimuli des contractions utérines. Le supplément d'ocytocine cause de plus fortes contractions qui, à leur tour, causent encore plus de sécrétion d'ocytocine et ainsi de suite. Cette rétroaction positive est de plus en plus efficace jusqu'à ce que la dilatation du col soit complète et le bébé expulsé (cf. *figures 18-24 et 18-25*).
- Pendant la grossesse, les seins sont spécifiquement préparés à la lactation grâce au développement des canaux et des alvéoles des glandes mammaires sous l'effet des œstrogènes et de la progestérone placentaires, respectivement (cf. *figure 18-26*).
- La prolactine stimule la synthèse des enzymes nécessaires à la production de lait par les cellules épithéliales des alvéoles des glandes mammaires. Mais la production de lait est empêchée par les œstrogènes et la progestérone produits abondamment par le placenta. La disparition de ces stéroïdes due à l'expulsion du placenta permet la mise en route de la lactation.
- La lactation est entretenue par les tétées qui déclenchent la production réflexe d'ocytocine et de prolactine. L'ocytocine fait se contracter les cellules myoépithéliales qui entourent les alvéoles ce qui exprime le lait hors de ceux-ci vers les canaux et produit l'éjection du lait. La prolactine stimule la production de lait pour remplacer celui qui a été éjecté au cours de la tétée (cf. *figures 18-26 et 18-27*).

## EXERCICES DE RÉVISION

### Questions courtes (Réponses p. A-47)

1. Vrai ou faux. Un mâle génétique peut-il avoir une apparence féminine ?
2. Vrai ou faux. La sécrétion de testostérone est interrompue de la naissance à la puberté.
3. Vrai ou faux. Les prostaglandines sont des dérivés de l'acide arachidonique qui est un constituant de la membrane cellulaire.
4. Vrai ou faux. Il n'y a pas d'érection chez la femme.
5. Vrai ou faux. L'essentiel de la lubrification au cours des rapports sexuels est fourni par le tractus génital de la femme.
6. Vrai ou faux. Un follicule dont la maturation n'est pas achevée au cours d'un cycle ovarien l'achèvera durant le cycle suivant.
7. Vrai ou faux. Une faible concentration croissante d'œstrogènes inhibe la production de base, tonique, de LH alors qu'une forte concentration déclenche le pic de LH.
8. La spermatogenèse a lieu dans \_\_\_\_\_ des testicules et est stimulée par les hormones \_\_\_\_\_ et \_\_\_\_\_.
9. Pendant les dix premières semaines de gestation, les œstrogènes et la progestérone sont sécrétés par \_\_\_\_\_.

10. Les tests de grossesse sont fondés sur la présence dans l'urine de \_\_\_\_\_.
11. Laquelle des assertions ci-dessous concernant la répartition des chromosomes est *fausse* :
  - a. toutes les cellules somatiques humaines contiennent vingt-trois paires de chromosomes soit un nombre total (diploïde) de 46 chromosomes.
  - b. chaque gamète contient un membre de chaque paire de chromosomes soit 23 chromosomes.
  - c. pendant la méiose les membres des paires de chromosomes se regroupent conformément à leur arrangement initial chez le père et la mère, avant de se séparer pour donner des gamètes haploïdes.
  - d. la détermination du sexe dépend de la combinaison des chromosomes sexuels, la combinaison XY correspondant à un mâle génétique, la combinaison XX au sexe génétique féminin.
  - e. le sexe génétique de l'individu est déterminé par le chromosome sexuel du spermatozoïde fécondant.



# Rappel des principes de chimie

(Spencer Seager, Weber State College and Lauralee Sherwood)

## ATOMES, ÉLÉMENTS, CORPS COMPOSÉS, MOLÉCULES

La **matière** est tout ce qui occupe de la place et a une masse, ce qui inclut tout ce qui est vivant ou non dans l'univers. La **masse** est la quantité de matière d'un objet. Par contre, le **poids** résulte de l'effet de la gravité sur cette masse. Plus l'effet de la gravité est important, plus le poids d'une masse donnée est grand. La masse d'un astronaute est la même sur terre et dans l'espace mais son poids est nul en l'absence de gravité dans l'espace.

### ■ Atomes

Toute matière est faite de minuscules particules, les atomes, trop petites pour être vues individuellement même avec les microscopes les plus puissants.

Pour minuscules qu'ils soient les atomes n'en sont pas moins constitués par trois types de particules élémentaires encore plus petites. Les **protons** et les **neutrons**, qui forment le **noyau**, sont pratiquement de même masse. Les protons ont une charge positive alors que les neutrons ne portent pas de charge. Les **électrons** ont une masse beaucoup plus petite que celle des protons et des neutrons et leur charge est négative. Un atome comporte deux régions — un noyau central dense fait de neutrons et de protons et un nuage d'électrons à trois dimensions dans lequel les électrons se déplacent rapidement en orbites autour du noyau (● Figure A-1). La grandeur de la charge d'un proton est exactement la même que celle d'un électron mais elle est de signe opposé étant positive. Dans tous les atomes, le nombre de protons du noyau est égal à celui des électrons qui gravitent autour de celui-ci, si bien que leurs charges s'équilibrent et que l'atome est neutre.

### ■ Éléments et symboles atomiques

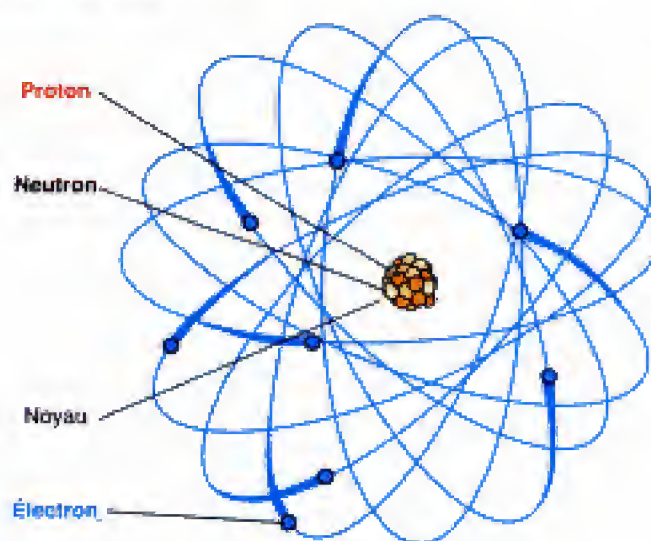
Une substance pure qui contient un seul type d'atome est un **élément**. Par exemple, l'élément carbone contient seulement des atomes de carbone dont l'arrangement est différent dans le diamant et le graphite.

### ■ Corps composés et molécules

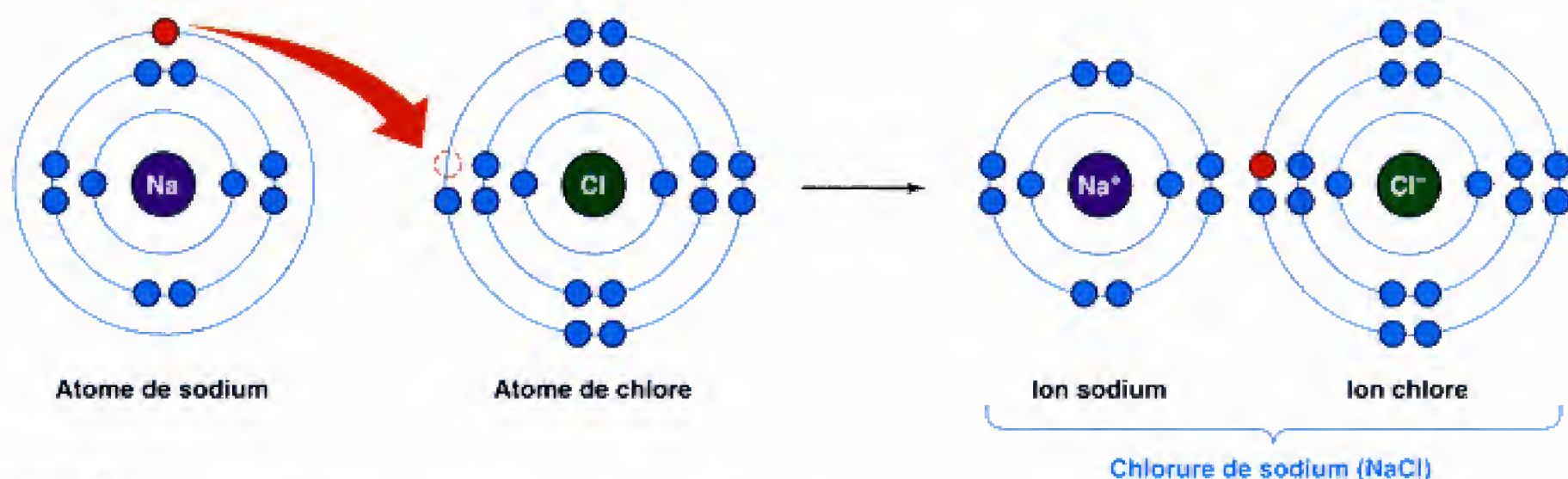
Un **corps composé** est une substance pure contenant plus d'un seul type d'atomes. L'eau pure, par exemple, contient des atomes d'hydrogène et d'oxygène dans le rapport de 2 pour 1, que l'eau soit sous forme liquide, solide (glace) ou gazeuse (vapeur d'eau). Une **molécule** est la plus petite quantité d'un corps qui peut exister à l'état stable et libre et en a les propriétés. Par exemple une molécule d'eau est faite d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène reliés par des liaisons chimiques.

#### ● FIGURE A-1

**L'atome.** L'atome comporte le noyau et la couronne d'électrons. Le noyau central contient des protons et des neutrons et constitue 99,9 % de la masse de l'atome. Les électrons, disposés en couronne autour du noyau gravitent rapidement autour de lui. (La figure n'est pas à l'échelle).







● FIGURE A-2

**Ions et liaison ionique.** L'orbite externe des atomes de sodium (Na) et de chlore (Cl) n'est pas pleine. Pour cette raison, le sodium tend à donner l'unique électron de son orbite externe au chlore dont l'orbite externe se trouve complétée. Le résultat est que le sodium devient un ion à charge positive et le chlore un ion à charge négative. Les deux ions porteurs de charge opposée s'attirent ce qui donne naissance à une liaison ionique.

mum toutes ses orbites. Le nombre d'électrons qu'un atome perd, gagne ou partage de façon à remplir son orbite externe est appelé **valence** de l'atome. Une **liaison chimique** est la force d'attraction qui solidarise les atomes participants par suite de l'interaction de leurs électrons les plus externes. *Les atomes tendent à participer à des processus qui aboutissent à la saturation en électrons de leur orbite externe.* Ce sont donc les électrons de l'orbite externe de plus haut niveau énergétique qui déterminent les caractères des liaisons des atomes.

Soit le cas d'atomes de sodium (Na) et de chlore (Cl) (● figure A-2). L'atome de sodium a onze électrons : deux sur la première orbite, huit sur la seconde et un seul sur la troisième. L'atome de chlore a dix-sept électrons : deux sur la première orbite, huit sur la seconde et sept sur la troisième. Le nombre maximal d'électrons sur la seconde et sur la troisième orbite est de huit. Il y a donc dans l'atome de sodium un électron de plus qu'il n'en faut pour saturer la seconde orbite et dans l'atome de chlore un de moins qu'il n'en faut pour saturer la troisième orbite. Chaque atome de sodium peut donner un électron à un atome de chlore, ce qui le laisse avec dix électrons dont huit sont situés sur la seconde orbite qui est devenue la plus externe. Chaque atome de chlore ayant accepté un électron, en a maintenant dix-huit dont huit sur l'orbite externe qui est la troisième et est alors pleine.

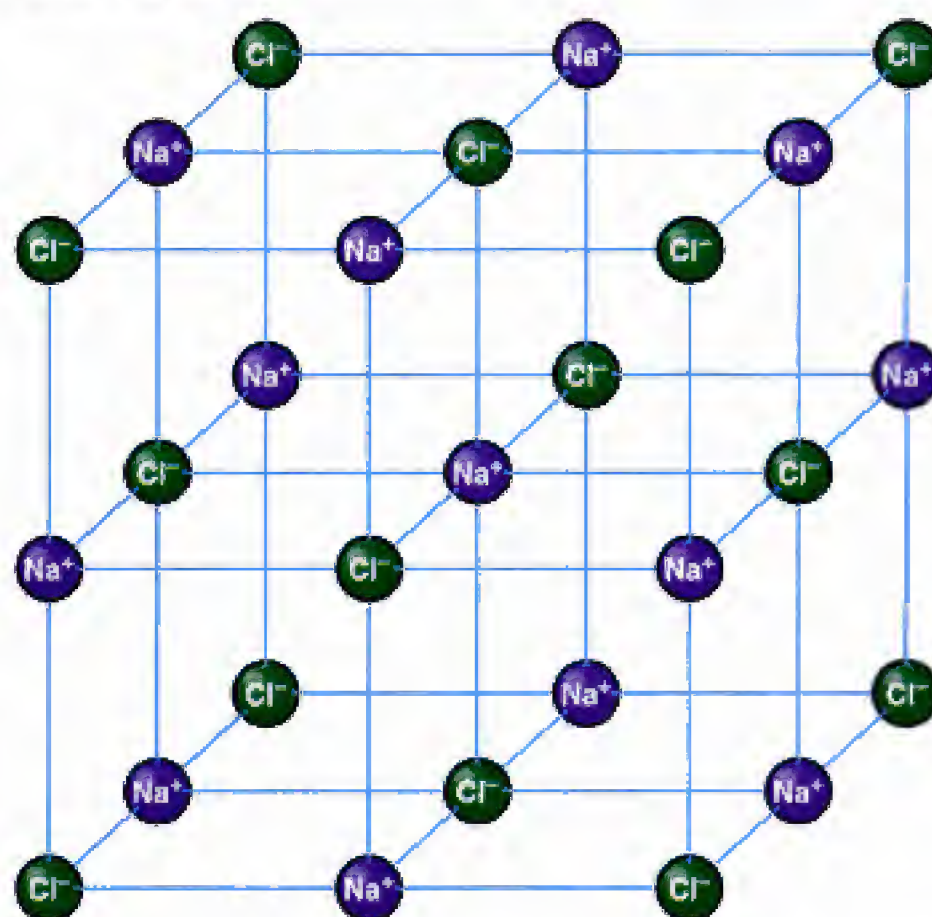
## Ions ; liaisons ioniques

Il faut se souvenir que les atomes sont électriquement neutres puisqu'ils ont le même nombre de protons à charge positive et d'électrons à charge négative. Les atomes de sodium et de chlore, qui ont donné et accepté un électron, ont maintenant leur orbite externe pleine, mais il n'y a plus équilibre de leurs charges. L'atome de sodium a toujours onze protons dans son noyau mais il n'a plus que dix électrons de sorte que sa charge est de +1. De même, l'atome de chlore a toujours dix-sept protons mais a maintenant dix-huit électrons, de sorte que sa charge est -1. Des atomes ainsi chargés sont des ions. Les ions à charge positive sont des cations, ceux dont la charge est négative sont des anions. Un cation tout comme un anion est formé

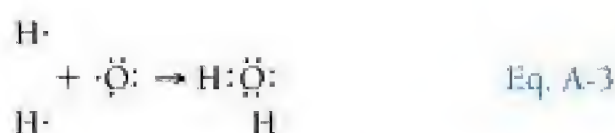
quand un électron passe d'un atome à un autre. Étant donné que des charges opposées s'attirent les ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) et les ions chlore ( $\text{Cl}^-$ ) sont attirés les uns par les autres. Cette attraction forme une **liaison ionique** qui attache les ions entre eux. C'est une liaison ionique qui solidarise les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  pour former un corps composé stable le **chlorure de sodium**, NaCl, qui est le sel de table ordinaire. Le chlorure de sodium est fait d'ions sodium et d'ions chlore disposés selon un arrangement géométrique appelé un **réseau cristallin** dans lequel alternent les ions de charge opposée (● figure A-3).

● FIGURE A-3

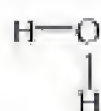
Réseau cristallin du chlorure de sodium (sel de table, NaCl).







La molécule d'eau est parfois représentée comme suit



où les électrons qui ne sont pas mis en commun ne sont pas représentés et où les liaisons covalentes, ou paires d'électrons mises en commun, sont représentées par des traits.

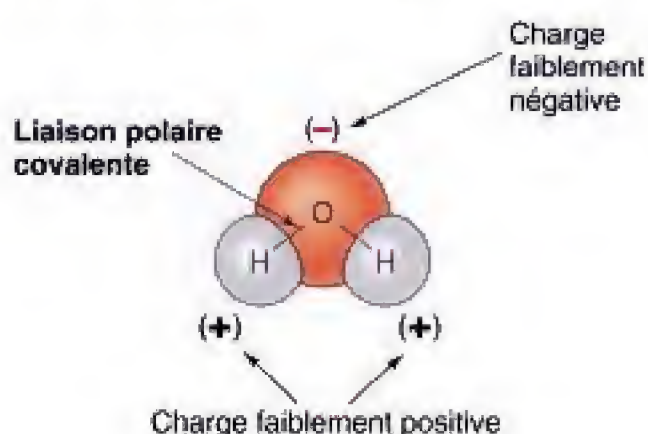
## ■ Molécules polaires et non polaires

Les électrons d'une liaison covalente entre deux atomes ne sont pas toujours partagés de façon équivalente. Quand les atomes partageant une paire d'électrons sont identiques, par exemple deux atomes d'oxygène, les électrons sont attirés également par ceux-ci et ils sont partagés de façon équilibrée. Le résultat est une molécule non polaire. Le terme « non polaire » signifie qu'il n'y a pas de différence entre les deux extrémités (les « pôles ») de la liaison. Les deux atomes attirant également les électrons partagés, le temps mis par chacun d'eux pour parcourir son orbite autour de chaque atome est le même. Pour cette raison les deux atomes restent électriquement neutres dans une molécule non polaire telle qu'O<sub>2</sub>.

Quand les atomes ne sont pas identiques, la paire commune d'électrons est plus attirée vers l'un d'eux que vers l'autre. Par exemple un atome d'oxygène lié à un autre atome attire fortement les électrons. Le partage déséquilibré d'électrons entre des atomes unis par une liaison covalente forme une molécule polaire. La molécule d'eau est un bon exemple d'une telle molécule. L'atome d'oxygène attire les électrons partagés plus fortement que celui d'hydrogène dans les deux liaisons covalentes. De ce fait, l'électron de chaque atome d'hydrogène passe plus de temps en orbite autour de l'atome d'oxygène qu'il ne le fait « à domicile » autour de ceux d'hydrogène. À cause de cette répartition inégale des électrons, le pôle oxygène de la molécule, là où les électrons passent un peu plus de temps, est légèrement négatif tandis que les deux hydrogènes auxquels les électrons « rendent visite » moins souvent sont légèrement positif (● Figure

### ● FIGURE A-5

**Molécule polaire.** La molécule d'eau est un exemple de molécule polaire dans laquelle la répartition des électrons partagés n'est pas uniforme. Comme l'atome d'oxygène attire ceux-ci plus fortement que les atomes d'hydrogène le pôle oxygène de la molécule a une charge faiblement négative et les pôles hydrogène ont une charge faiblement positive.



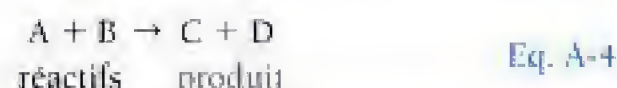
A.5). Il faut remarquer que la molécule d'eau a bien autant d'électrons que de protons et n'a donc pas de charge nette. Ceci diffère des ions qui ont un excès ou un manque d'électrons. Les molécules polaires ont un nombre identique de protons et d'électrons mais c'est la répartition déséquilibrée des électrons partagés qui rend la molécule polaire.

## ■ Liaison hydrogène

Les molécules polaires s'attirent entre elles. Par exemple, dans le cas de l'eau, le côté négatif, celui de l'oxygène, de certaines molécules et le côté positif, celui de l'hydrogène de certaines autres, s'attirent. Il n'y a pas d'hydrogène dans toutes les molécules polaires. Dans le cas des molécules polaires où l'hydrogène forme une liaison covalente avec un atome qui attire fortement les électrons, le pôle positif (celui de l'hydrogène) de la molécule est attirée par le pôle négatif d'une autre molécule polaire ce qui forme ce que l'on appelle une **liaison hydrogène** (● Figure A.6). L'attraction entre les molécules d'eau est un exemple de liaison hydrogène.

## RÉACTIONS CHIMIQUES

Les événements au cours desquels des liaisons chimiques sont formées ou rompues sont des **réactions chimiques**. Les réactions chimiques sont représentées par des équations dans lesquelles les substances qui réagissent (les **réactifs**) sont du côté gauche, les **produits** de la réaction du côté droit et où une flèche va des réactifs vers les produits. Cette convention est illustrée par l'équation A-4 :

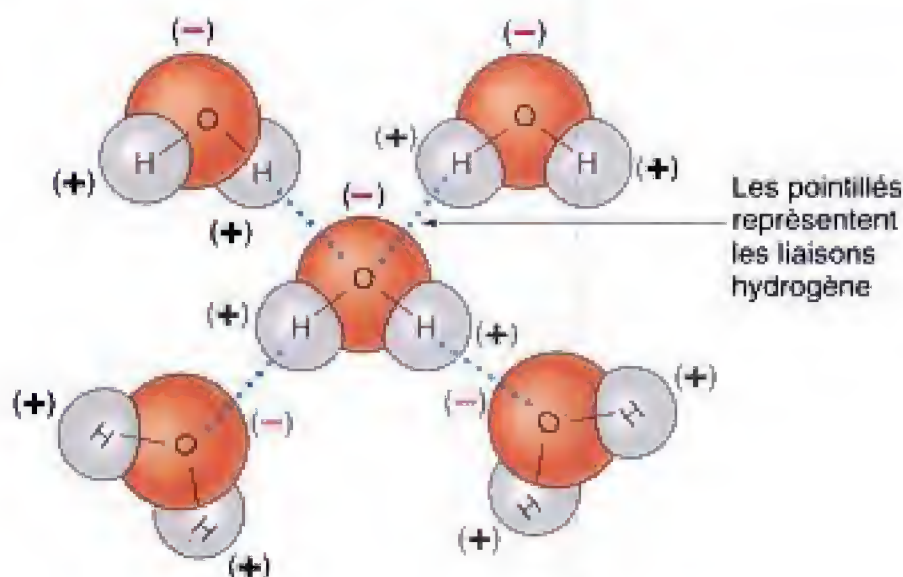


## ■ Équations équilibrées

Une équation chimique est un « livre de compte chimique » qui décrit ce qui se passe dans une réaction. La **loi de conservation de la masse** veut que la masse de tous les matériaux entrant dans une réaction chimique soit égale à celle des produits de

### ● FIGURE A-6

**Liaison hydrogène.** Une liaison hydrogène est formée par l'attraction entre le pôle hydrogène à charge positive d'une molécule polaire et le pôle à charge négative d'une autre molécule polaire.









correspondant à la masse en gramme de la substance égale à son poids atomique (pour un élément), à son poids moléculaire ou à celui de sa formule (pour un corps composé). Ainsi 1 mole de potassium, K, correspond à la quantité de cet élément ayant une masse de 39,10 g. De même, la masse d'une mole d'eau, H<sub>2</sub>O, est 18,02 g, celle d'une mole de chlorure de sodium, NaCl, est de 58,44 g.

Le fait que les poids atomiques, moléculaires et de formule correspondent à des masses relatives a une conséquence fondamentale. La masse d'une mole d'atomes d'hydrogène est 1,01 g, celle d'une mole d'atomes d'oxygène est 16,00 g. Le rapport des poids atomiques de ces deux éléments est 16,00/1,01 et est exactement le même que celui de la masse d'une mole de chacun d'eux : 16,00/1,01. Il faut se rappeler que les poids atomiques comparent les masses relatives d'oxygène et d'hydrogène. De ce fait le nombre d'atomes présents dans 16 grammes d'oxygène (une mole d'oxygène) est égal au nombre d'atomes présents dans un gramme d'hydrogène. Par conséquent, une mole d'oxygène contient exactement le même nombre d'atomes qu'une mole d'hydrogène. Il est possible, et fréquemment utile, de penser à la mole comme à un nombre de particules. Ce nombre est le **nombre d'Avogadro** et est égal à  $6,02 \times 10^{23}$ .

## SOLUTIONS, COLLOÏDES ET SUSPENSIONS

À la différence d'un corps composé, une **mixture** est constituée par deux types d'éléments ou de molécules mélangés sans qu'ils soient reliés par des liaisons chimiques. Les propriétés d'un corps composé sont très différentes de celles des éléments dont il est fait. Par exemple les cristaux blancs de NaCl (sel de table) que l'on utilise pour assaisonner les aliments sont très différents du sodium (un métal blanc à reflets argentés) ou du chlore (un poison gazeux vert-jaune présent dans l'eau de Javel). Par contre chaque constituant d'un mélange conserve ses propres propriétés chimiques. Si l'on mélange du sucre et du sel, l'un et l'autre gardent leur propre saveur et propriétés chimiques. Les constituants d'un corps comparé ne peuvent être séparés que par des moyens chimiques causant la rupture des liaisons. Par contre les constituants d'un mélange peuvent l'être par des moyens physiques par exemple la filtration ou l'évaporation. Les mélanges les plus communs dans l'organisme sont ceux de l'eau avec des substances variées. Parmi ces mélanges, on distingue les **solutions**, les **colloïdes** et les **suspensions** selon la taille et la nature de la substance mêlée à l'eau.

### ■ Solution

Dans l'organisme, la plupart des réactions chimiques ont lieu entre des réactifs dissous en solution. Une **solution** est un mélange homogène contenant une quantité relativement importante d'une substance, appelée **solvant**, et une quantité plus petite d'une ou de plusieurs **substances dissoutes**. L'eau salée, par exemple, est surtout faite d'eau, qui est le solvant, et d'une plus petite quantité de sel, qui est la substance dissoute. L'eau est le solvant de la plupart des solutions dans l'organisme humain.

### ■ Électrolytes : non électrolytes

Quand des ions sont dissous dans l'eau, la solution résultante conduit l'électricité. Ce n'est pas vrai quand les substances dissoutes sont le fruit de liaisons covalentes. Par exemple, une solution aqueuse de sel, NaCl, conduit l'électricité mais une solution de glucose n'est pas conductrice. Quand du sel est dissous dans l'eau, le réseau régulier formé par les ions Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> est désorganisé et les ions sont séparés et répartis uniformément dans la solution. Ce sont ces ions mobiles et chargés qui conduisent le courant électrique dans la solution. Les substances dissoutes qui forment des ions en solution et qui conduisent l'électricité sont des **électrolytes**. Inversement quand du sucre se dissout, les molécules individuelles assemblées par des liaisons covalentes s'échappent du sucre solide et se dispersent uniformément dans la solution. Ces molécules non chargées ne peuvent pas conduire le courant. Ces substances dissoutes, qui ne forment pas de solutions conductrices, ne sont pas des **électrolytes**.

### ■ Mesures de concentration

La quantité de substance dissoute dans une solution est variable. Par exemple, une solution de sel peut contenir 10 g ou 100 g de NaCl par litre ; dans l'un et l'autre cas, c'est une solution saline mais la concentration est différente. La **concentration** d'une solution indique le rapport existant entre la quantité de substance dissoute et celle du solvant. La concentration peut être exprimée de différentes façons.

### ■ Molarité

La concentration peut être exprimée par la **molarité** qui est le nombre de moles de substance dissoute dans un litre de solution (Elle s'écrit mol/l plutôt que M). Ainsi une solution à demi molarité (0,5 mol/l) de NaCl contient une demi mole de NaCl dans 1 litre de solution, soit 29,22 g/l.

### NORMALITÉ

Dans le cas d'un électrolyte, il peut être utile d'exprimer la concentration de la solution dans une unité qui renseigne sur la quantité de charges ioniques qu'elle contient. On utilise alors la **normalité** (N). La normalité d'une solution correspond au nombre d'équivalents de substance dissoute contenus dans 1 litre de solution. Un équivalent est la quantité d'électrolyte qui produit 1 mole de charges, positives ou négatives, quand il se dissout. Le nombre d'équivalents d'électrolyte est obtenu en multipliant le nombre de moles de l'électrolyte par le nombre total de charges positives produites par la dissolution de la quantité de celui-ci correspondant à sa formule : soit le cas du chlorure de sodium (NaCl) et du chlorure de calcium (CaCl<sub>2</sub>). L'ionisation en solution de ces corps est :



Par conséquent, 1 mole de NaCl produit 1 mole de charges positives (Na<sup>+</sup>) et contient donc un équivalent :

$$(1 \text{ mole de NaCl}) (1) = 1 \text{ équivalent}$$



formule dans laquelle le nombre 1 correspond à l'unique charge positive de  $\text{Na}^+$ .

Une mole de  $\text{CaCl}_2$  produit une mole de  $\text{Ca}^{2+}$  soit 2 moles de charges positives ; une mole de  $\text{CaCl}_2$  correspond donc à 2 équivalents :

$$(1 \text{ mole } \text{CaCl}_2)(2) = 2 \text{ équivalents}$$

formule dans laquelle le nombre 2 correspond aux 2 charges positives de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Dans le cas de deux solutions dont l'une contient 1 mole de  $\text{NaCl}$  par litre et l'autre 1 mole de  $\text{CaCl}_2$  par litre, la solution de  $\text{NaCl}$  contient 1 équivalent de substance dissoute par litre et est normale (1 N), celle de  $\text{CaCl}_2$  contient 2 équivalents de substance dissoute par litre et sa normalité est le double (2 N).

## OSMOLARITÉ

Un autre mode d'expression d'usage courant en physiologie est l'osmolarité (osm) qui correspond au nombre de particules de substances dissoutes dans un litre de solution et non plus au poids relatif de celles-ci. L'osmolarité d'une solution est le produit de la molarité par le nombre ( $n$ ) de moles de particules provenant de la dissolution d'une mole de substance dissoute. Comme les substances autres que les électrolytes ne sont pas dissociées en solution,  $n = 1$  et l'osmolarité ( $n$  fois la molarité) est égale à la molarité de la solution. Dans le cas des électrolytes, l'osmolarité est supérieure à la molarité par un facteur égal au nombre d'ions produits par la dissociation de chacune des molécules en solution. Par exemple, une molécule de  $\text{NaCl}$  donne en se dissociant deux ions,  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  ; par conséquent l'osmolarité d'une solution molaire (1 mol/l) de  $\text{NaCl}$  est de deux osmoles par litre (osm/l).

## ■ Suspensions et colloïdes

En solution, les particules dissoutes sont des ions ou de petites molécules. Par contre les particules dans les colloïdes et les suspensions sont beaucoup plus grosses et sont appelées **particules de la phase dispersée**. Quand la taille des particules de la phase dispersée n'est pas plus de 100 fois supérieure à celle des particules d'une solution, il s'agit d'un **colloïde**. Les particules d'un colloïde ne sédimentent pas en général et toutes portent des charges électriques de même signe de sorte qu'elles se repoussent les unes les autres. Les chocs incessants dus aux collisions empêchent ces particules de sédimer. Dans ceux des liquides de l'organisme qui sont des colloïdes, les particules les plus abondantes sont de petites protéines. Un exemple est celui des protéines plasmatiques dispersées dans le plasma (cf. p. 316).

Quand les particules dispersées sont plus grosses que celles de colloïdes et si le mélange est laissé au repos, les particules sédimentent à cause de la force de gravité. De telles mixtures sont appelées **suspensions**. Le meilleur exemple de suspensions dans l'organisme est celui du sang où les cellules sanguines sont en suspension dans le plasma. L'écoulement permanent du sang dans les vaisseaux fait que les cellules restent dispersées de façon relativement homogène dans le plasma. Mais quand un échantillon de sang rendu incoagulable est contenu dans un tube vertical laissé au repos, les cellules sanguines sédimentent progressivement dans le fond du tube.

## CHIMIE MINÉRALE ET CHIMIE ORGANIQUE

Les substances chimiques sont couramment classées en deux catégories, inorganiques et organiques.

### ■ Distinction entre substances chimiques organiques et inorganiques

Le critère initialement utilisé était l'origine de la substance. Celles qui provenaient d'organismes vivants ou l'ayant été étaient *organiques* et celles provenant d'autres sources étaient *inorganiques*. En fait cette classification est fondée sur le carbone. Les substances **organiques** sont en règle générale celles qui contiennent du carbone ; toutes les autres sont inorganiques. Certaines molécules contenant du carbone appartiennent à la chimie minérale ; les plus courantes sont le carbone pur sous forme de diamant ou de graphite, le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), les carbonates comme la chaux ( $\text{CaCO}_3$ ) et les bicarbonates comme le bicarbonate de soude ( $\text{NaHCO}_3$ ).

La propriété singulière des atomes de carbone de se lier entre eux et de former des chaînes ou réseaux a une conséquence importante. Grâce à cette propriété, il existe des millions de substances organiques. Certaines ont été isolées à partir de végétaux ou d'animaux, de nombreuses ont été synthétisées en laboratoire. Les substances inorganiques comprennent les 108 autres éléments et leurs dérivés mais on n'en connaît guère plus de 250 000, chiffre à comparer aux millions de composés organiques dans lesquels le carbone est prépondérant.

### ■ Monomères et polymères

Une autre conséquence de la propriété qu'ont les atomes de carbone de se lier entre eux est la grande taille de certaines molécules organiques. La taille de celles-ci va de celle de la petite et simple molécule de méthane,  $\text{CH}_4$ , jusqu'à celle de l'ADN qui contient jusqu'à un million d'atomes de carbone. Les molécules organiques essentielles pour la vie portent le nom de **biomolécules**. Certaines biomolécules sont des composés organiques relativement petits comme les **sucres simples**, les **acides gras**, les **acides aminés** et les **nucléotides**. Ces petites molécules individuelles appelées **monomères** (unique module) sont des « matériaux de construction » utilisés dans la synthèse de plus grosses biomolécules comme les **sucres complexes**, les **lipides**, les **protéines** et les **acides nucléiques**. Ces grosses molécules organiques sont appelées **polymères** (multiples modules) ce qui signifie qu'elles proviennent de la liaison de nombreux monomères. Par exemple, l'amidon est formé par la liaison de nombreuses molécules de glucose. De très gros polymères organiques portent souvent le nom de **macromolécules** ce qui reflète leur grande taille (*macro* veut dire grand). Parmi les macromolécules il y a de multiples molécules naturelles comme l'ADN et les protéines de structure ainsi que beaucoup de molécules de synthèse comme les fibres textiles artificielles (nylon par exemple) et les plastiques.



## ACIDES, BASES ET SELS

Les acides, les bases et les sels sont aussi bien des composés organiques qu'inorganiques.

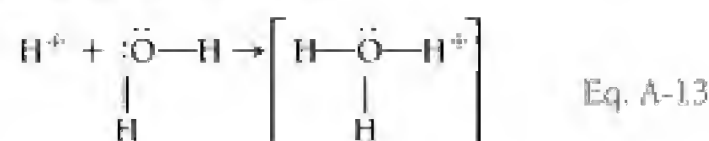
### ■ Acides et bases

Les acides et les bases ont des caractéristiques chimiques opposées et les sels sont produits quand des acides et des bases réagissent entre eux. En 1887, le chimiste suédois Svante Arrhenius, proposa la théorie sur laquelle repose la classification des acides et des bases : un *acide* est toute substance qui se dissocie en solution dans l'eau en libérant un ion hydrogène  $H^+$  ; une *base* est toute substance qui se dissocie en solution dans l'eau en libérant un ion hydroxyle  $OH^-$ . L'acide chlorhydrique (HCl) et l'hydroxyde de sodium (NaOH) sont des exemples d'acide et de base tels que les a définis Arrhenius ; le résultat de leur dissociation dans l'eau est représenté par les équations A-11 et A-12 respectivement :



Il faut remarquer que l'ion hydrogène est un proton isolé, c'est-à-dire le noyau d'un atome d'hydrogène et aussi que HCl et NaOH se comportent comme des électrolytes.

Arrhenius ne savait pas que les ions hydrogène ne peuvent pas exister à l'état libre dans l'eau. On sait maintenant qu'ils forment une liaison covalente avec les molécules d'eau pour former des ions hydronium (équation A-13) :



En 1923, Johannes Brønsted au Danemark et Thomas Lowry en Angleterre proposèrent une théorie qui tenait compte de ce phénomène. Ils définirent un *acide* comme toute substance contenant de l'hydrogène et qui donne un proton (un ion hydrogène) à une autre substance (un *acide* est un *donneur de proton*) et une *base* comme toute substance qui accepte un proton (une *base* est un *accepteur de proton*). Selon cette définition, le comportement de l'HCl comme acide ne s'écrit plus comme dans l'équation A-11, mais s'écrit de la façon suivante :



Cette réaction est notée comme réversible et l'ion hydronium est représenté par  $H_3O^+$ . Dans l'équation A-14, HCl se comporte comme un acide et l'eau comme une base dans le sens gauche-droite alors que quand la réaction a lieu en sens inverse, de droite à gauche, l'ion hydronium donne un proton, se comportant comme un acide tandis que l'ion chlore  $Cl^-$  accepte le proton et est donc une base. Pour des raisons de simplicité, des équations du format de l'équation A-11 sont couramment employées pour représenter la dissociation des acides bien que des équations de type A-14 soient plus rigoureuses.

### ■ Sels ; réactions de neutralisation

À la température intérieure habituelle, les sels inorganiques sont des solides cristallins qui contiennent le cation (ion positif) d'une base selon Arrhenius, par exemple NaOH, et l'anion (ion négatif) d'un acide comme HCl. Les sels peuvent être produits en mélangeant les solutions d'acides et de bases appropriés de sorte que la neutralisation prenne place. Dans une réaction de *neutralisation*, l'acide et la base réagissent pour donner le sel correspondant et de l'eau comme cela est illustré par l'équation A-15.



Les concentrations d'acides et de sels en solution peuvent être exprimées en termes de normalité comme dans le cas des électrolytes. Un équivalent d'acide est la quantité de celui-ci qui donne 1 mole d'ions  $H^+$  en solution. Ainsi 1 mole est aussi un équivalent d'HCl tandis qu'une mole de  $H_2SO_4$  vaut 2 équivalents. On peut utiliser la même notation pour les bases dont 1 équivalent est la quantité qui donne 1 mole d'ion  $OH^-$ .

Voir le chapitre 14 pour l'exposé de l'équilibre acido-basique de l'organisme.

## RADICAUX FONCTIONNELS DES MOLÉCULES ORGANIQUES

Les molécules organiques sont faites de carbone et d'un ou plusieurs éléments additionnels liés entre eux de façon covalente. Les molécules organiques les plus simples, les hydrocarbures comme le méthane et les dérivés du pétrole, ont uniquement des ions hydrogène liés à l'ossature carbonée qui est la partie stable de la plupart des biomolécules. Les autres atomes unis par des liaisons covalentes à l'ossature carbonée forment ce que l'on appelle des *groupements fonctionnels*. Toutes les molécules organiques peuvent être classées selon le ou les radicaux fonctionnels qu'elles contiennent. Un radical fonctionnel est une combinaison particulière d'atomes qui participe, en règle générale, à des réactions chimiques similaires quel que soit le reste de la molécule dont il fait partie. Par exemple, tous les *aldéhydes* ont un même radical fonctionnel qui contient un atome de carbone, un atome d'oxygène et un atome d'hydrogène liés par des liaisons covalentes de façon spécifique :



L'atome de carbone d'un radical aldéhyde forme une liaison covalente simple avec l'atome d'hydrogène et une **double liaison** covalente avec celui d'oxygène (une double liaison covalente entre deux atomes est représentée par deux traits parallèles entre ceux-ci). Le radical aldéhyde est attaché au reste de la molécule par une liaison covalente simple représentée à gauche de l'atome de carbone. Ce radical participe à la plupart des réactions chimiques des aldéhydes de sorte que celles-ci sont semblables quelle que soit la nature de la molécule. Les réactions chimiques physiologiques se font souvent entre deux radicaux fonctionnels ou un radical fonctionnel et une molécule d'eau.



sont par leur *solubilité*. Les lipides sont des substances insolubles dans l'eau mais solubles dans les liquides non polaires comme l'alcool. Ce sont donc des substances cirqueuses, grasses ou huileuses que l'on trouve dans les règnes animal et végétal. Les lipides repoussent l'eau, une propriété utile du revêtement cirqueux de certaines plantes. Les graisses et les huiles sont riches en énergie et leur densité est basse. Ce sont des formes de stockage d'énergie dans les règnes végétal et animal. D'autres lipides sont des constituants structuraux des cellules notamment des membranes. La membrane lipidique qui entoure chaque cellule constitue une barrière qui sépare le contenu intracellulaire du liquide extracellulaire (cf. p. 2, p. 20, p. 43 et p. 44).

## ■ Lipides simples

Les *lipides simples* sont seulement faits d'acides gras et d'alcools. Les molécules d'**acides gras** sont faites d'une chaîne hydrocarbonée se terminant par un groupement fonctionnel d'*acide carboxylique* (-COOH). La longueur de la chaîne hydrocarbonée est variable mais les acides gras naturels ont toujours un nombre pair d'atomes de carbone. La chaîne hydrocarbonée contient aussi une ou plusieurs doubles liaisons entre les atomes de carbone. Les acides gras qui ne comportent pas de double liaison sont appelés **acides gras saturés**, tandis que ceux en comportant sont appelés **acides gras insaturés**. Plus il y a de doubles liaisons plus il y a insaturation. Les acides gras saturés prédominent dans les aliments d'origine animale (par exemple la viande, les œufs et les laitages) tandis que les acides gras insaturés sont prépondérants dans les produits végétaux (par exemple oléagineux, légumes et fruits). La consommation de plus d'acides gras saturés que d'insaturés est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire (cf. p. 269).

L'alcool le plus commun dans les lipides simples est le **glycérol**, un alcool à trois carbones qui a trois radicaux alcool (-OH).

Les lipides simples, graisses et huiles, sont formés par la réaction de l'acide carboxylique de trois acides gras avec les trois radicaux alcool du glycérol. Les lipides ainsi constitués sont les **triglycérides** ou **triacylglycérols** et leur molécule a la forme d'un E. Ils sont qualifiés de graisse ou d'huile en fonction de leur point de fusion. Les graisses sont solides à la température ordinaire alors que les huiles sont liquides. Le point de fusion dépend du degré d'insaturation des acides gras de la molécule ;

il est d'autant plus bas que ceux-ci sont plus insaturés. Les huiles contiennent donc plus d'acides gras insaturés que les graisses. Des exemples de constituants des graisses et des huiles ainsi qu'une molécule typique de triglycéride sont représentés dans la ● figure A-9.

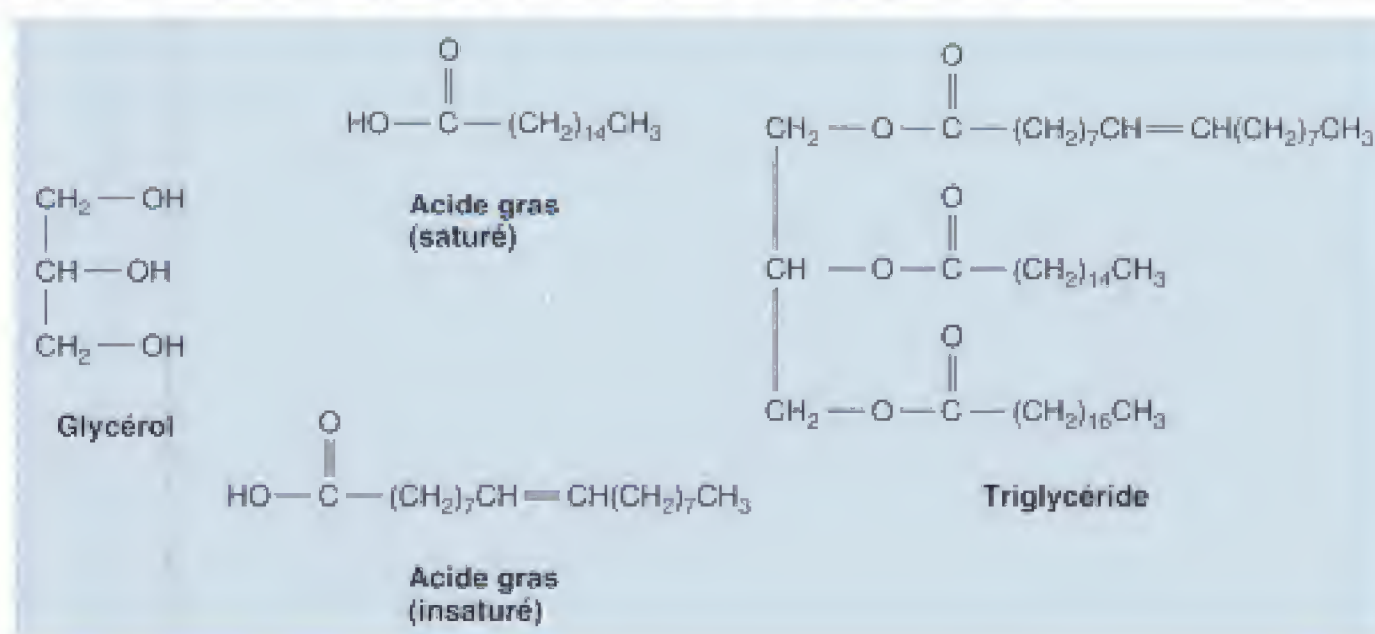
La formation de triglycérides est accompagnée de la libération d'une molécule d'eau pour chaque liaison d'un acide gras au glycérol. Le tissu adipeux de l'organisme contient des triglycérides. Quand l'organisme utilise le tissu adipeux comme source d'énergie, les tryglycérides réagissent avec l'eau et libèrent des acides gras qui passent dans le sang. Les acides gras sont une source d'énergie pour de nombreux organes. Dans le foie, les acides gras libres sont convertis en substances appelées **corps cétoniques**. Deux des corps cétoniques sont acides et l'un est une cétone, l'acétone. Il y a production excessive de corps cétoniques dans le diabète sucré, une affection dans laquelle la plupart des cellules font appel aux acides gras comme source d'énergie faute de pouvoir recourir au glucose en raison du manque d'insuline (cf. p. 567).

## ■ Lipides complexes

Les *lipides complexes* contiennent plus de deux types de constituants ; en général trois ou plus des constituants suivants : glycérol, acides gras, acide phosphorique, alcool autre que le glycérol et glucide. Ceux qui contiennent de l'acide phosphorique sont des **phospholipides**. Certains lipides complexes sont représentés dans la ● figure A-10 où l'accent est mis sur les constituants des molécules et où la structure de celles-ci n'est pas détaillée.

Les **stéroïdes** sont des lipides ayant une structure particulière constituée par un noyau de carbone comportant trois anneaux à six sommets et un à cinq (● figure A-11). Tous les stéroïdes ont le même noyau auquel sont liés différents radicaux ou chaînes de carbone.

Le **cholestérol**, un alcool, est le plus abondant des stéroïdes de l'organisme humain. C'est un constituant des membranes cellulaires et le précurseur d'autres stéroïdes importants comme les sels biliaires, les hormones sexuelles mâles et féminines et les hormones de la corticosurrénale. La structure du cholestérol et du cortisol, une importante hormone de la corticosurrénale est donnée dans la ● figure A-12.



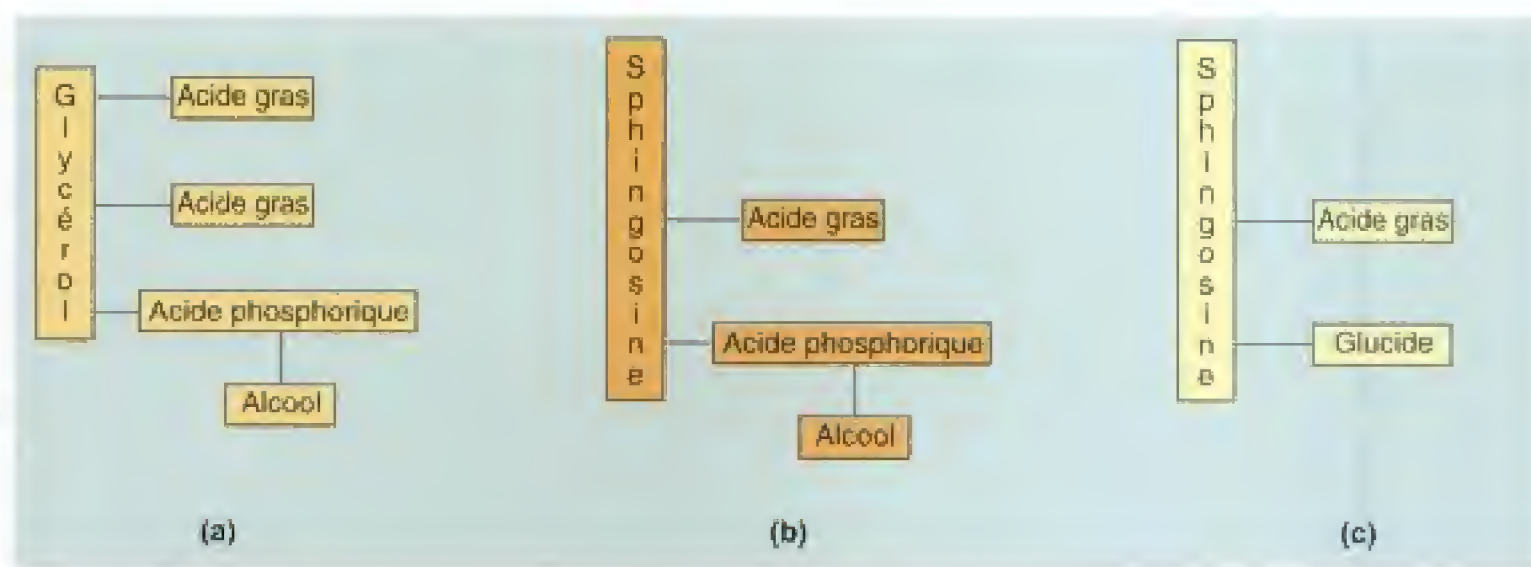
● FIGURE A-9

Constituants et structure des triglycérides



● FIGURE A-10

Exemples de lipides complexes.  
a) Phosphoglycéride.  
b) Sphingolipide  
(la sphingosine est un alcool).  
c) Glycolipide



## PROTÉINES

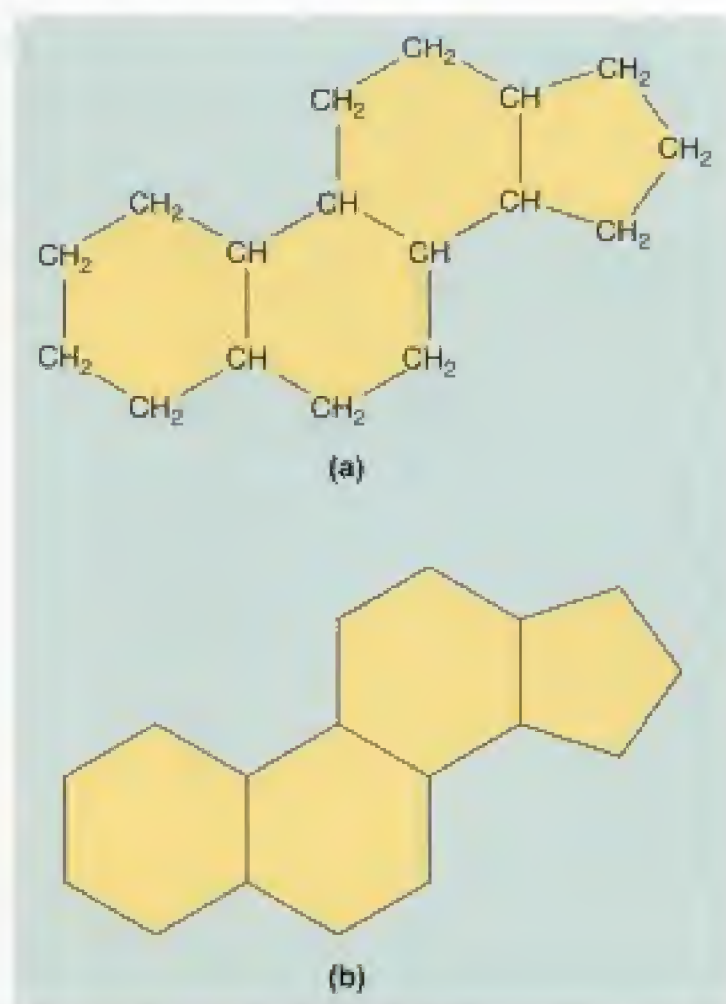
Le terme *protéine* dérive du grec *protos* qui signifie **premier** ce qui est approprié pour des substances dont l'importance en biologie est primordiale. C'est à coup sûr une dénomination appropriée pour des composés biologiques aussi importants. Les protéines sont des constituants essentiels de la structure cellulaire ; de plus toutes les réactions chimiques sont catalysées dans l'organisme par des enzymes **qui sont tous des protéines**.

## Composition chimique des protéines

Les **protéines** sont des macromolécules dont les constituants de base sont les **acides aminés**. On connaît des centaines d'acides aminés naturels ou de synthèse mais il y en a vingt seulement dans les protéines naturelles. À partir de cet ensemble limité d'acides aminés, les cellules produisent des milliers de protéines différentes dont chacune a une fonction propre, un peu comme un compositeur crée une œuvre originale à partir d'un nombre

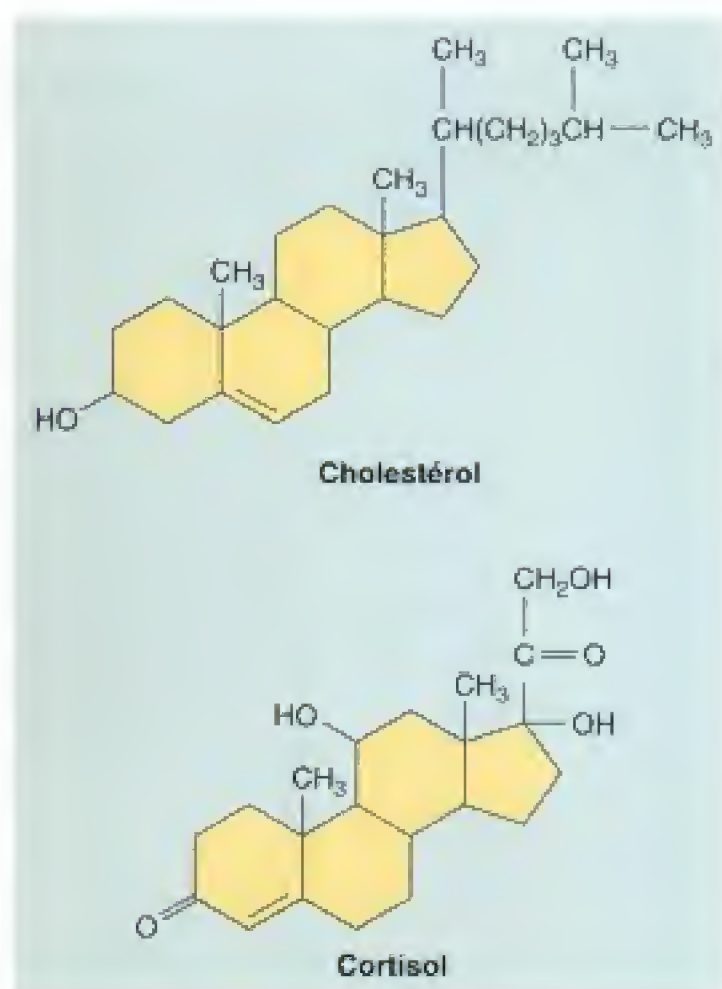
● FIGURE A-11

Noyau stérol. a) détaillé b) simplifié



● FIGURE A-12

Exemples de stéroïdes





- **Liaison peptide**

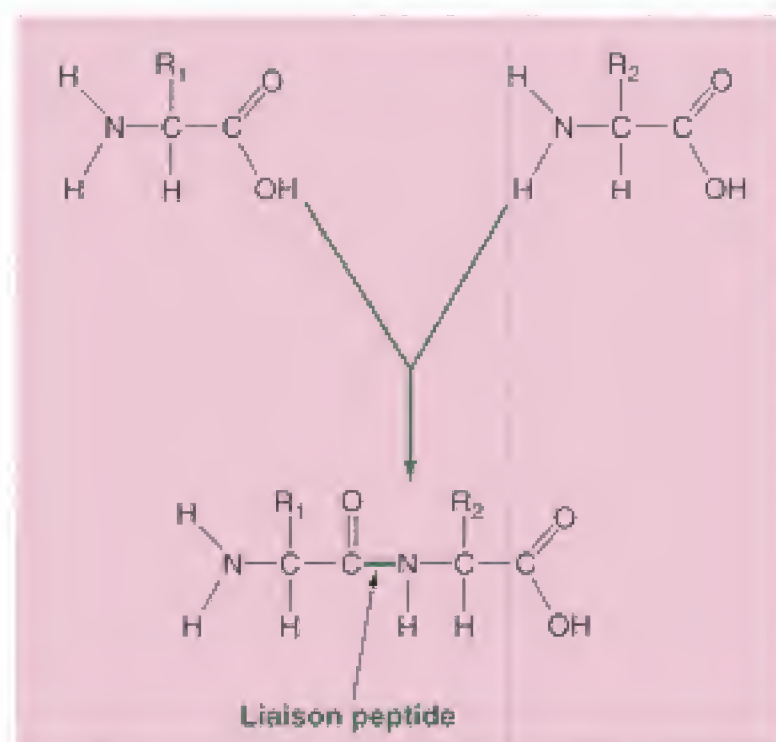
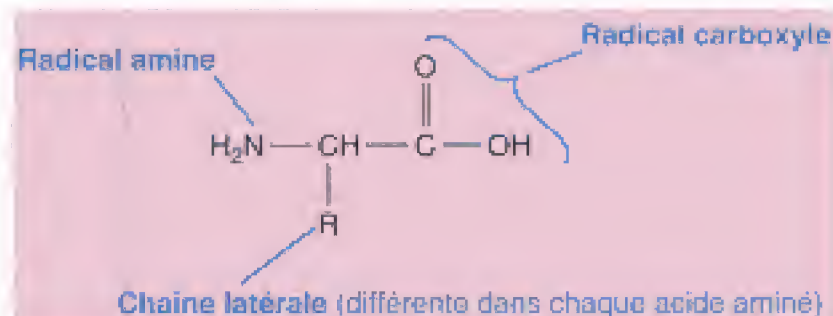
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{O} \qquad \text{O} \\ \parallel \quad \text{Liaison peptide} \quad \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{H}_2\text{O} \quad \text{Eq. A-16}$$

À l'échelle moléculaire, les protéines sont immenses. Ceci est illustré par la comparaison d'une molécule de glucose et d'une molécule de protéine, l'hémoglobine. Le poids moléculaire du glucose est 180 et sa formule est  $C_6H_{12}O_6$ . Le poids moléculaire de l'hémoglobine, qui n'est pas une très grosse protéine, est 65 000 et sa formule est  $C_{2052}H_{4664}O_{832}N_{812}S_8Fe_4$ .

## ■ Niveaux structuraux des protéines

● **FIGURE A-13**

### Structure de base des acides aminés



● **FIGURE A-14**

## STRUCTURE PRIMAIRE

Le premier niveau d'organisation des protéines est la structure primaire. Il s'agit simplement de l'ordre des acides aminés dans la chaîne. Les acides aminés sont par convention représentés par trois lettres, par exemple Gly pour la glycine et Arg pour l'arginine. Ceci permet de représenter la structure primaire des protéines, comme dans la ● figure A-15 où est représentée une partie de la structure primaire de l'insuline humaine et dans la ● figure A-16a où l'est celle de l'hémoglobine.

## STRUCTURE SECONDAIRE

Le second niveau d'organisation est la structure secondaire qui est due à la formation de liaisons hydrogène entre l'hydrogène du radical amine d'un acide aminé et l'oxygène du radical carboxyle d'un autre acide aminé appartenant ou non à la même chaîne



Quand la liaison hydrogène se produit entre des acides aminés de la même chaîne, celle-ci prend une configuration hélicoïdale appelée l'hélice alpha ( $\alpha$ ) qui est la structure secondaire des protéines naturelles la plus commune (● figure A-16b). D'autres structures secondaires comme les lames bêta ( $\beta$ ) et les pelotonnements sont aussi le fruit de liaisons hydrogène entre des acides aminés situés en différents endroits de la molécule.

**FIGURE A-15**

**Partie de la structure primaire d'une protéine, l'insuline**





## STRUCTURES TERTIAIRE ET QUATERNAIRE

Le troisième niveau d'organisation est la **structure tertiaire**. Celle-ci est due aux réactions qui se produisent entre les chaînes latérales R de différents acides aminés d'une chaîne. Différents types d'interactions sont possibles ; elles sont représentées dans la ● figure A-17. On peut se faire une idée de cette structure tertiaire avec un fil de fer qui représente la structure primaire d'une protéine. Si l'on enroule le fil de fer autour d'un crayon, pour former une hélice, on obtient l'image de la structure secondaire. Enfin si, ayant enlevé le crayon, on replie l'hélice sur elle-même ou bien on en fait une pelote, on obtient l'image de la structure tertiaire.

De telles structures repliées en globulences sont la structure tertiaire des protéines (Fig A-16c). Toutes les protéines fonctionnelles ont au minimum une structure tertiaire. Dans certains cas, l'association de plusieurs peptides aboutit à une **structure quaternaire**, le quatrième niveau structurel des protéines. Par exemple, la molécule d'hémoglobine est constituée par quatre chaînes très contournées de polypeptides (la **globine**) (● Figure A-16d). Quatre groupes hème contenant du fer, chacun enchâssé dans une logette de l'un des polypeptides, complètent la structure quaternaire de l'hémoglobine (● Figure 11-3, p. 317)

### Hydrolyse et dénaturation

Les enzymes sont des protéines qui catalysent les nombreuses réactions chimiques essentielles dans l'organisme. Les protéines peuvent participer elles-mêmes à des réactions chimiques. Deux des plus importantes sont l'hydrolyse et la dénaturation.

## HYDROLYSE

La formation de liaisons peptides illustrée par l'équation A-16 est accompagnée de la perte de molécules d'eau. Dans des conditions appropriées, cette réaction est réversible, la liaison peptide étant rompue par l'addition d'une molécule d'eau. Les réactions d'hydrolyse découpent les protéines en fragments plus petits ou même en acides aminés. L'hydrolyse est le moyen par lequel les enzymes digestifs scindent les aliments en constituants élémentaires plus petits qui peuvent être absorbés passant ainsi de la lumière du tube digestif dans le sang. (Les protéines, les glucides et les lipides alimentaires sont tous le résultat de la formation de liaisons avec libération d'H<sub>2</sub>O).

## DÉNATURATION

Il y a **dénaturation** quand les liaisons responsables des structures secondaire et tertiaire sont détruites. Quand ceci a lieu la protéine perd sa structure organisée et la chaîne d'acides aminés prend une configuration aléatoire. Le chauffage (y compris la montée excessive de la température du corps, (cf. p. 518), le traitement des protéines par l'alcool ou par des ions de métaux lourds ou les pH extrêmes (cf. p. 455) dénaturent les protéines. Dans certains cas, la dénaturation est accompagnée par la coagulation ou la précipitation comme cela est illustré par la transformation du blanc d'un œuf sur le plat.

## ACIDES NUCLÉIQUES

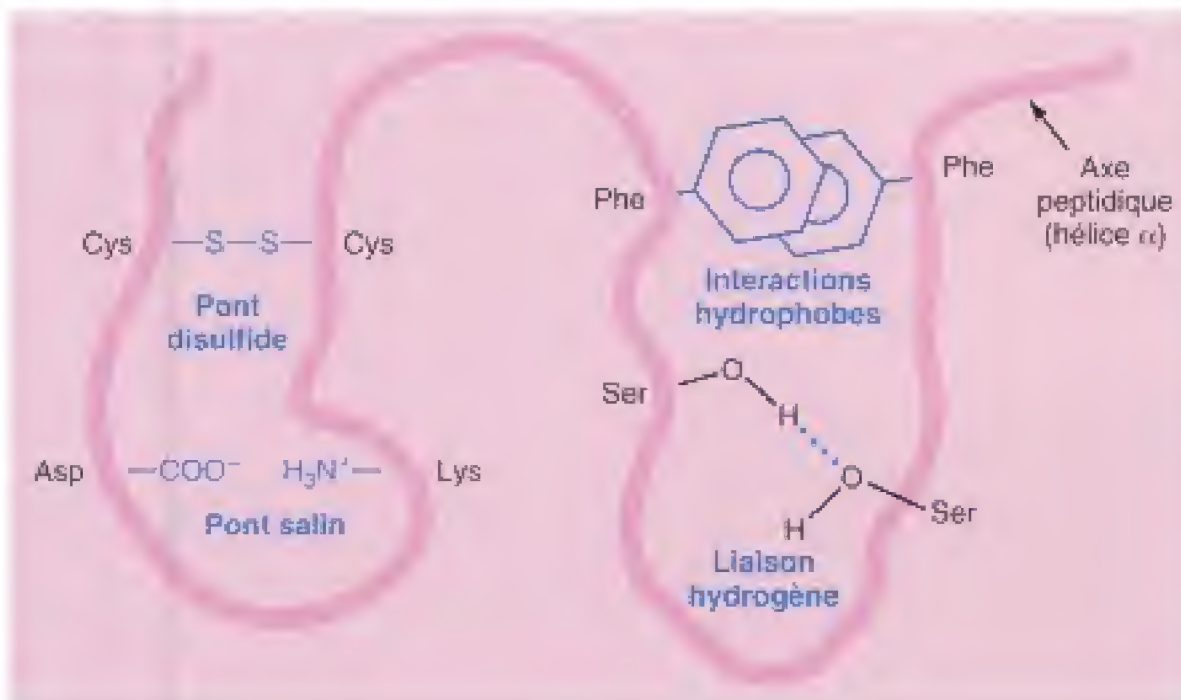
Les **acides nucléiques** sont des macromolécules de grand poids moléculaire qui sont porteuses de l'information génétique stockée dans les cellules et la transmettent aux générations à venir. Elles appartiennent à deux catégories : l'acide **ribonucléique** (ARN) et l'acide **désoxyribonucléique** (ADN). L'ADN se trouve essentiellement dans le noyau des cellules et l'ARN dans le cytoplasme.

Les deux variétés d'acides nucléiques sont faites de l'assemblage de **nucléotides** qui sont, eux-mêmes, faits de trois constituants : une base organique, un sucre et de l'acide phosphorique. Ces trois constituants sont unis par des liaisons covalentes, le sucre étant situé entre la base et l'acide phosphorique. Dans l'ARN, le sucre est le ribose, dans l'ADN c'est le désoxyribose. Quand les nucléotides se lient entre eux pour former une chaîne, la liaison se fait entre l'acide phosphorique d'un nucléotide et le sucre d'un autre. L'acide nucléique est donc fait d'une chaîne où alternent l'acide phosphorique et le sucre avec la base attachée au sucre faisant saillie (cf. ● figure B-1, p. A-18).

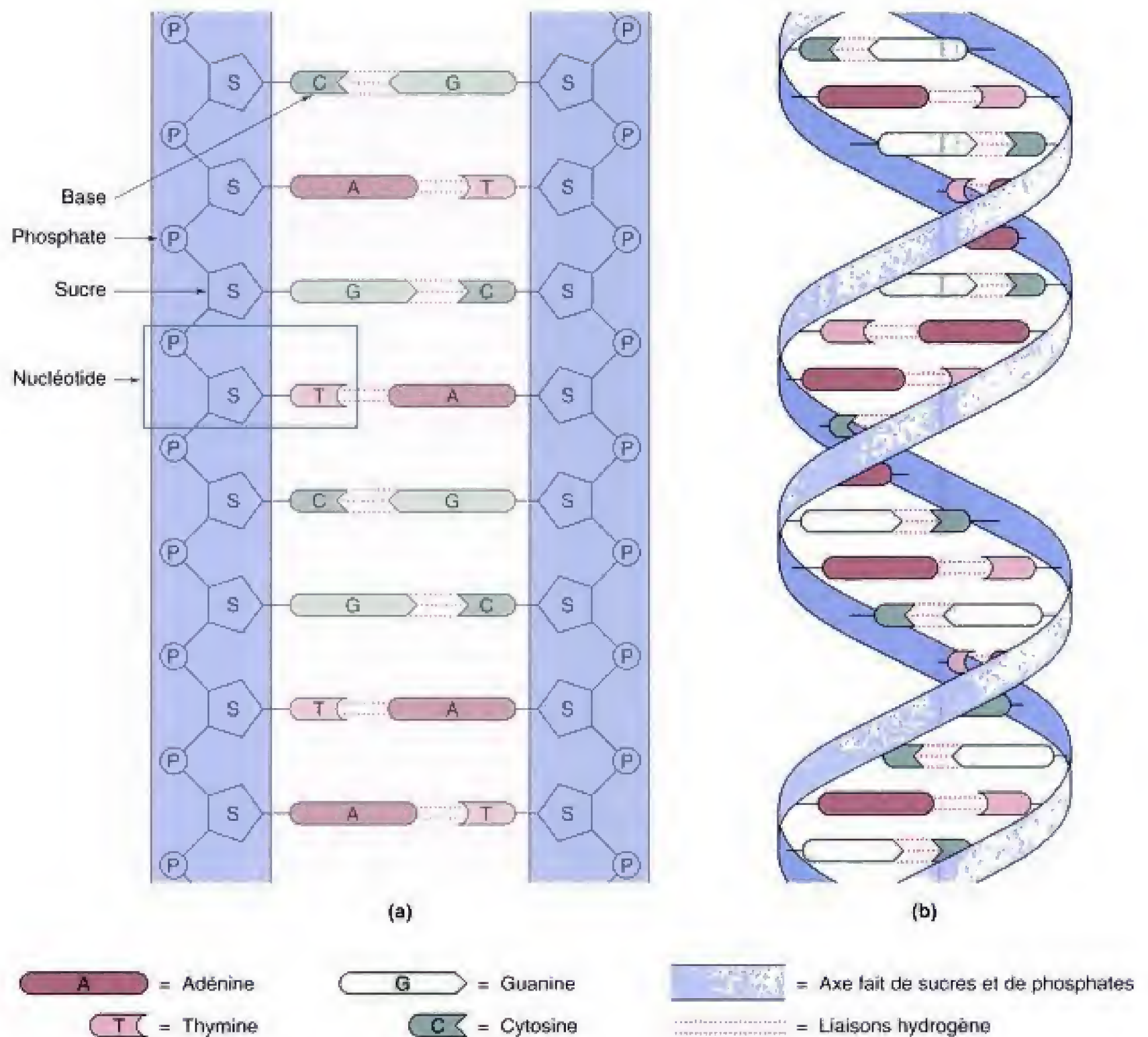
La configuration dans l'espace des acides nucléiques rappelle un peu celle des protéines. Deux chaînes d'ADN sont tressées l'une autour de l'autre pour former une double hélice. Certains ARN sont linéaires, d'autres forment des boucles ou des hélices particulières.

FIGURE A-17

Interactions entre les chaînes latérales conduisant à la formation de la structure tertiaire des protéines







## ● FIGURE B-2

**Appariement des bases dans l'ADN.** a) Deux chaînes de nucléotides sont reliées par de faibles liaisons hydrogène formées entre leurs bases respectives. L'adénine est toujours appariée à la thymine et la guanine à la cytosine. b) Arrangement en double hélice des deux brins d'une molécule d'ADN.

nouveaux brins complémentaires des anciens. Cette réplication aboutit à la formation de deux nouvelles molécules complètes d'ADN dont chacune est faite d'un brin provenant de la molécule originelle d'ADN et dont l'autre est néoformé par appariement des bases. Ces molécules sont l'une et l'autre identiques à la molécule originelle d'ADN puisque les deux nouveaux filaments formés par appariement des bases sont identiques aux brins originaux. La réplication, qui a uniquement lieu pendant la division cellulaire, est essentielle pour transmettre le code génétique aux cellules filles puisque les molécules d'ADN dupliquées se répartissent également dans les deux moitiés de la cellule mère, avant qu'elles ne se séparent. La division cellulaire est détaillée plus loin.

## ■ Transcription de l'ADN et ARN messager

En dehors des périodes de division cellulaire quand l'ADN n'est pas en cours de réplication, il sert de guide pour la synthèse des protéines dans la cellule. Il faut pour cela que l'information portée par l'ADN contenu dans le noyau soit transmise aux ribosomes situés dans le cytoplasme. Plusieurs variétés d'un autre acide nucléique, l'acide ribonucléique (ARN) servent d'agents de liaison.

### STRUCTURE DE L'ACIDE RIBONUCLÉIQUE

Il y a trois différences de structure entre l'acide ribonucléique et l'ADN : 1) le sucre à cinq carbones de l'ARN est le ribose au lieu



## TRANSCRIPTION

La **transcription** repose sur l'appariement des bases de nucléotides libres avec celles du gène. Les règles d'appariement sont respectées à ceci près que l'uracile, qui remplace la thymine dans l'ARN, s'apparie avec la guanine de l'ADN (● figure B-5). Dès que les bases sont appariées à celles de l'ADN, les liaisons sucre-phosphate se forment pour donner le brin unique de la molécule d'ARN qui se détache de l'ADN quand tout le gène est transcrit ; l'ADN reprend alors sa conformation initiale. Le brin d'ARN est beaucoup plus court que celui d'ADN puisque seul le segment d'ADN portant un gène est transcrit et sa longueur dépend de la taille du gène. L'ARN issu de la transcription contient dans sa séquence de bases les instructions d'assemblage de la protéine correspondante ; il faut bien comprendre que

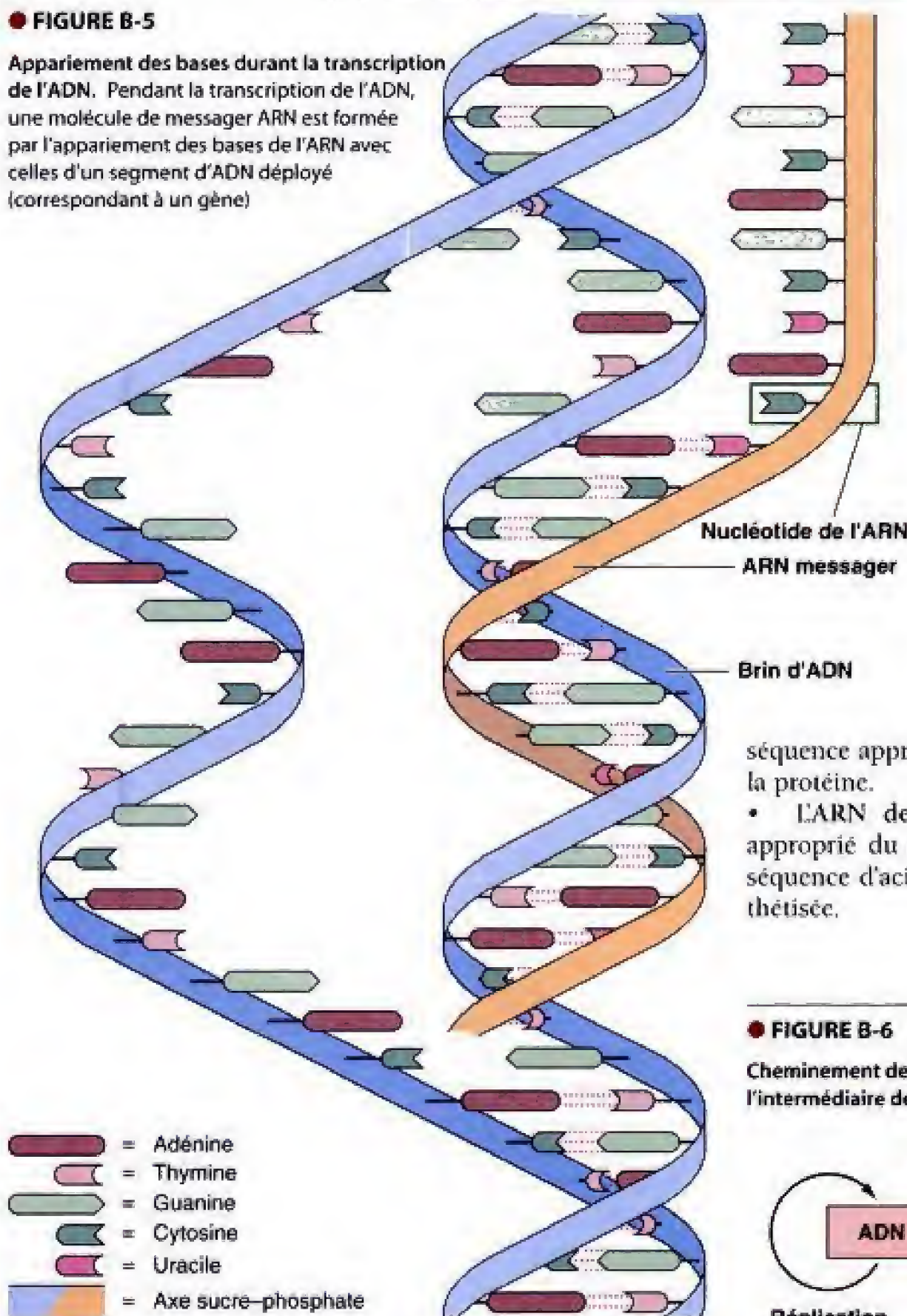
la séquence des bases de l'ARN est *complémentaire* de celle de l'ADN et *non pas identique* à elle.

L'ARN messenger porte le message codé final au ribosome où a lieu sa **traduction** en une séquence d'acides aminés constituant une protéine. Ainsi l'information passe de l'ADN, (qui est capable de réplication), à la protéine par l'intermédiaire de l'ARN ; il y a initialement *transcription* du code de l'ADN en code complémentaire du mARN puis *traduction* du code du mARN en une protéine particulière (● figure B-6). Les étapes de la traduction seront détaillées plus loin. La structure et les caractéristiques fonctionnelles d'une cellule, qui sont dues aux protéines qu'elle contient, dépendent des gènes activés pour produire des mARN.

Les nucléotides libres qui se trouvent dans le noyau ne peuvent s'assembler au hasard pour former des brins d'ADN ou d'ARN car les enzymes nécessaires à la formation des liaisons sucre-phosphate ne sont actifs que s'ils sont liés à l'ADN. Grâce à cela la formation d'ADN et d'ARN a toujours lieu en accord avec le code génétique.

### ● FIGURE B-5

**Appariement des bases durant la transcription de l'ADN.** Pendant la transcription de l'ADN, une molécule de messenger ARN est formée par l'appariement des bases de l'ARN avec celles d'un segment d'ADN déployé (correspondant à un gène)



## TRADUCTION ET SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Trois types d'ARN participent à la synthèse des protéines. Outre l'ARN messenger, deux autres variétés d'ARN sont indispensables pour que l'information génétique soit traduite en protéine ; l'ARN ribosomal et l'ARN de transfert.

- L'ARN messenger porte le message codé de l'ADN nucléaire à un ribosome cytoplasmique où il dirige la synthèse d'une protéine particulière.

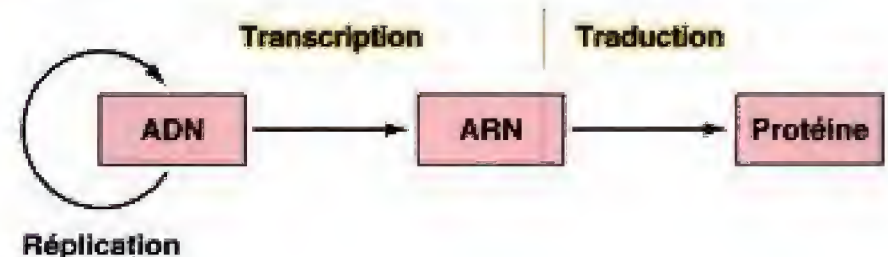
- L'ARN ribosomal (rARN) est un constituant essentiel des ribosomes qui sont l'« établi » où a lieu la synthèse des protéines. Il « déchiffre » la séquence codée des bases du mARN et la traduit en une

séquence appropriée d'acides aminés pendant la synthèse de la protéine.

- L'ARN de transfert (tARN) transporte l'acide aminé approprié du cytosol à sa situation prédéterminée dans la séquence d'acides aminés de la protéine en train d'être synthétisée.

### ● FIGURE B-6

**Cheminement de l'information génétique de l'ADN aux protéines par l'intermédiaire de l'ARN grâce à la transcription et à la traduction**





## ■ Triplets du code ; codons

Les protéines sont constituées à partir de vingt acides aminés différents mais il n'y a que quatre nucléotides différentes pour les coder. Dans le « langage » génétique chaque acide aminé correspond à un triplet du code qui est une séquence spécifique de trois bases de la chaîne de nucléotides de l'ADN. Par exemple, le triplet ACA (adénine, cytosine, adénine) correspond à l'acide aminé cystéine tandis que le triplet ATA correspond à un autre acide aminé, la tyrosine. Chaque triplet de l'ADN est transcrit en un code complémentaire du mRNA, ou codon fait de trois bases complémentaires appariées à celles du triplet de l'ADN. Par exemple le triplet ATA du code est transcrit en UAU (uracile, adénine, uracile) dans le mRNA.

Soixante-quatre triplets d'ADN et, par conséquent, soixante-quatre codons peuvent être formés par combinaison des quatre bases ( $4^3$ ). Soixante et une de ces combinaisons codent un acide aminé particulier et les autres sont des « signaux stop ». Un signal stop est analogue au point final qui marque la fin d'une phrase. La « phrase » consiste en une série de triplets, qui impose la séquence d'acides aminés correspondant à une protéine particulière. L'ARN ribosomal libère le polypeptide terminé quand il rencontre le codon stop. Comme il y a soixante et un triplets codant un acide aminé et seulement vingt acides aminés, un acide aminé peut être codé par différents triplets. Par exemple la tyrosine est codée par les triplets ATG et ATA de l'ADN. En outre le triplet TAC de l'ADN, dont le codon complémentaire du mRNA est AUG, non seulement code la méthionine mais est aussi un « signal de départ » qui marque l'endroit du mRNA où doit commencer la transcription de façon que le message soit traduit dans le bon sens à partir du bon point de départ. Il est remarquable que le code génétique soit universel dans tous les organismes vivants y compris les microorganismes, les végétaux et les animaux.

## ■ Ribosomes

Un ribosome rassemble tous les participants à la synthèse des protéines, mRNA, tARN et acides aminés, et fournit l'énergie et les enzymes nécessaires à la liaison des acides aminés. La protéine synthétisée par un ribosome est déterminée par le message porté par le mRNA en cours de traduction. Chaque mRNA contient le code correspondant à un polypeptide particulier.

Un ribosome est un complexe protéine-rRNA fait de deux sous-unités de taille différente. Au début de la synthèse d'une protéine ces sous-unités s'assemblent (● figure B-7, étape 1). Pendant cet assemblage une molécule de mRNA s'attache à la plus petite sous-unité du ribosome grâce à une *séquence leader* qui est un segment du mRNA qui précède le codon de départ (codon start). La petite sous-unité du ribosome à laquelle est fixé le mRNA s'unit à la grosse sous-unité pour former un ribosome fonctionnel. Quand l'assemblage se produit, un sillon est ménagé qui contient la molécule de mRNA en cours de traduction.

## ■ ARN de transfert et anticodons

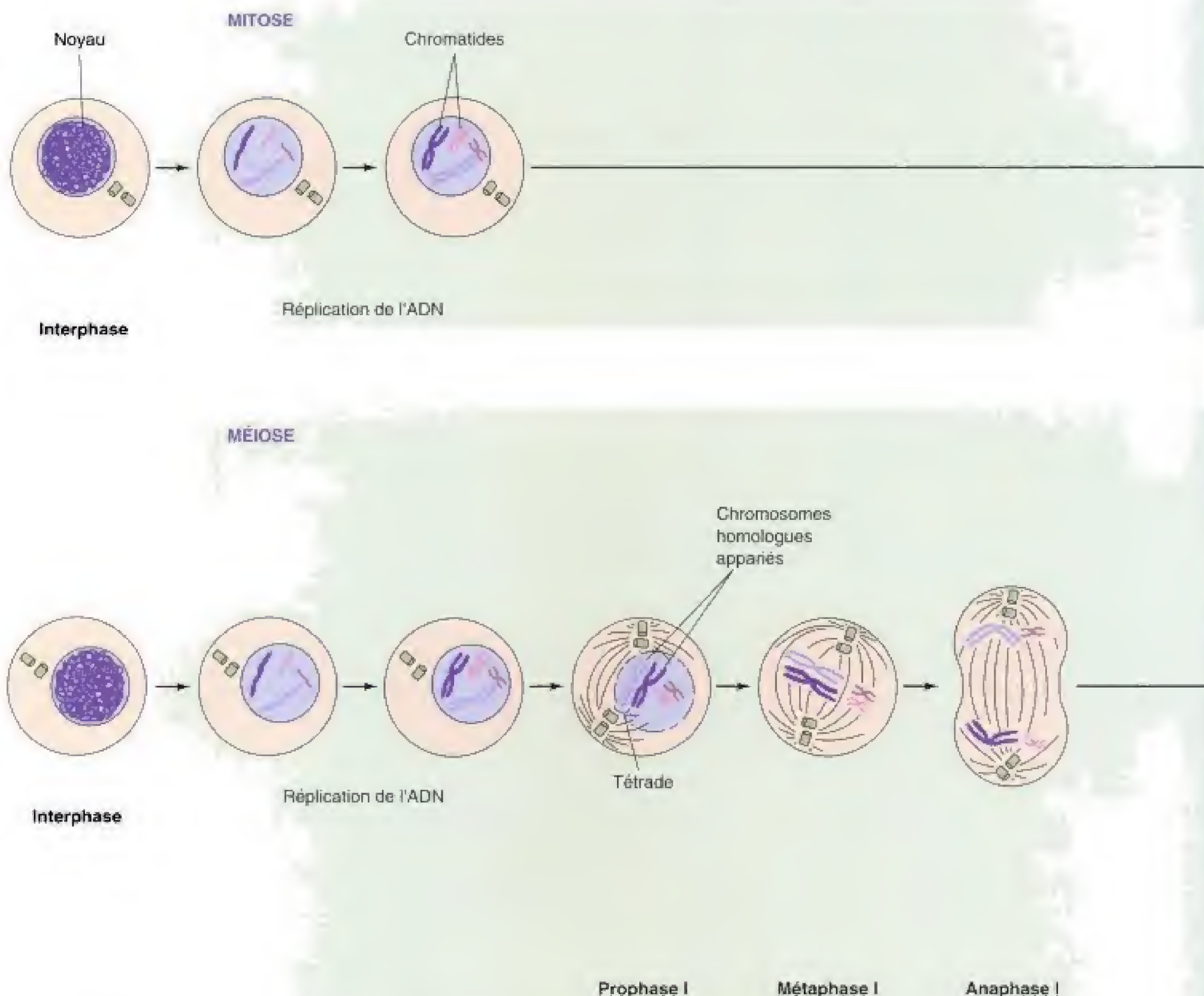
Les acides aminés libres dans le cytoplasme ne sont pas capables de reconnaître leurs codons spécifiques du mRNA et de se lier à eux. Le RNA (tARN) de transfert est nécessaire pour transporter l'acide aminé jusqu'au codon approprié. Comme tout ARN, le tARN a un seul brin mais il est replié sur lui-même (● figure B-8). La partie terminale de la molécule est le site de reconnaissance et de fixation de l'acide aminé. Il y a au moins vingt variétés de tARN dont chacun est capable de se fixer à un seul des vingt acides aminés différents. On dit que le tARN est chargé quand il transporte comme passager un acide aminé. La boucle à l'opposé du site de fixation de l'acide aminé contient une séquence de trois bases dévoilées appelée anticodon qui est complémentaire du codon du mRNA de l'acide aminé correspondant. Par l'appariement des bases complémentaires un tARN peut se lier au mRNA et introduire l'acide aminé dont il est chargé dans le polypeptide en cours de synthèse uniquement à l'endroit fixé par le codon correspondant. Par exemple le tARN qui se charge de tyrosine porte l'anticodon AUA qui peut seulement s'apparier au codon UAU du mRNA qui correspond à cette même tyrosine. Cette double fonction de liaison du tARN garantit que le bon acide aminé est apporté au mRNA pour être incorporé au bon endroit qui est celui imposé par le code génétique. Le tARN peut seulement s'apparier au mRNA dans les ribosomes de sorte que la synthèse des protéines est confinée dans ceux-ci.

## ■ Étapes de la synthèse des protéines

Les trois étapes de la synthèse des protéines sont l'initiation, l'élongation et la terminaison.

1. *Initiation* La synthèse d'une protéine commence quand un tARN chargé portant l'anticodon spécifique du codon de départ du mRNA se fixe à celui-ci (● Figure B-7, étape 2).
2. *Élongation* Un second tARN chargé portant l'anticodon spécifique du codon suivant du mRNA occupe ensuite le site voisin du premier tARN (● figure B-7, étape 3). À un moment donné, il ne peut y avoir dans le ribosome que deux tARN fixés à deux codons adjacents. Les deux acides aminés portés par les tARN contigus contractent alors une liaison peptide grâce à l'action d'enzymes (● figure B-7, étape 4). Le premier des deux tARN se sépare alors de l'acide aminé dont il était chargé alors que restent en place le second tARN et une chaîne de deux acides aminés. Le tARN déchargé de son acide aminé se sépare du ribosome (étape 5) et celui-ci avance d'une distance égale à trois bases, soit un codon (étape 6), le long du mRNA de sorte que le tARN porteur de la chaîne de deux acides aminés occupe le premier site accepteur de tARN du ribosome. Un nouvel tARN chargé porteur d'un anticodon complémentaire du troisième codon du mRNA vient se placer en seconde position dans le ribosome, position qui vient d'être libérée par le second tARN (étape 7). La chaîne de deux acides aminés s'allonge du troisième acide aminé et reste liée au troisième tARN (étape 8). Ce processus se répète de sorte que les acides aminés sont ajoutés un par un à la chaîne croissante du





● FIGURE B-10

Comparaison du déroulement de la mitose et de la méiose

3. Pendant la métaphase, les vingt-trois tétrades s'alignent à l'équateur de la cellule.
4. Durant l'anaphase, les chromosomes homologues, chacun constitué par une paire de chromatides sœurs reliés par le centromère, se séparent et migrent vers les pôles opposés de la cellule. Les chromosomes d'origine paternelle et maternelle migrent vers les pôles opposés de sorte que se constituent de façon aléatoire deux ensembles contenant un chromosome de chacune des paires quelle qu'en soit l'origine. Ce remaniement

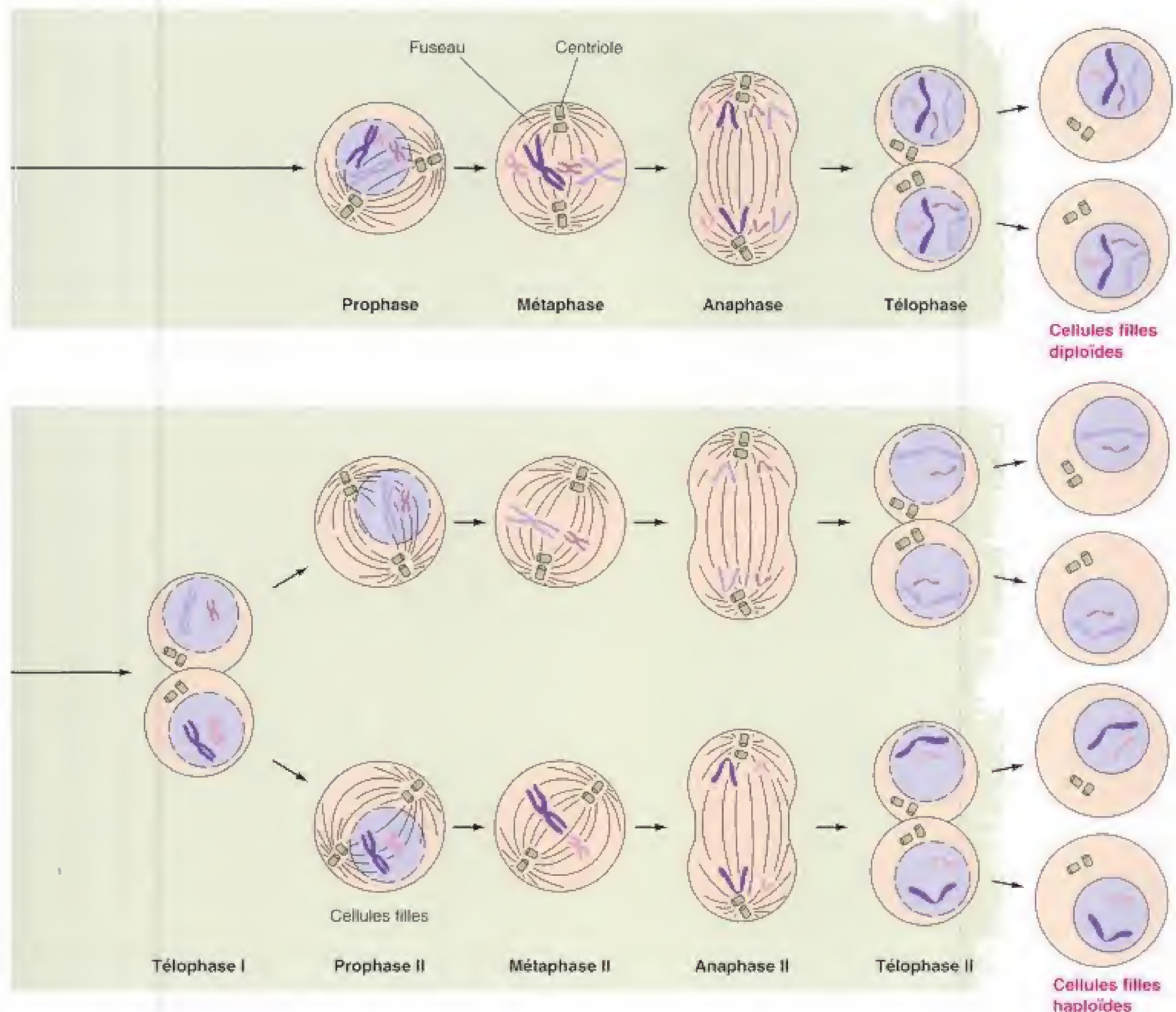
génétique aboutit à une nouvelle combinaison de chromosomes ce qui contribue à la diversité génétique.

5. Pendant la première télophase, la cellule se divise en deux cellules dont chacune contient vingt-trois chromosomes faits de deux chromatides sœurs.

#### MÉIOSE 2 :

1. Après une brève interphase pendant laquelle il n'y a pas de réplication, les vingt-trois chromosomes non appariés s'alignent à l'équateur, le centromère se fend et les chromatides sœurs se





séparent pour la première fois et forment des chromosomes indépendants qui migrent vers les pôles opposés.

2. Pendant la division du cytoplasme, chaque cellule fille provenant de la première division méiotique forme deux nouvelles cellules filles. Le résultat final est de quatre cellules filles dont chacune contient un nombre haploïde de chromosomes.

L'union d'un ovule et d'un spermatozoïde haploïdes produit un zygote, l'œuf fécondé, qui contient un nombre diploïde de chromosomes. C'est à partir du zygote que se développe un individu multicellulaire par mitose et par différenciation cellulaire.

Comme l'ADN est normalement reproduit à l'identique durant chaque mitose, toutes les cellules de l'organisme ont le même contenu en ADN. Les différences de structure et de fonction entre les cellules sont dues à celles de l'expression des gènes.

## ■ Mutations

Le nombre de divisions cellulaires qui ont lieu au cours de l'existence d'un individu est de l'ordre de  $10^{16}$  ce qui correspond aux besoins de la croissance, de la réparation et du renouvellement





Dr. Christine Hanson and S. Karger AG, Basel

### ● FIGURE B-11

**Vue au microscope électronique à balayage de chromosomes pendant la division d'une cellule humaine.** Les chromosomes répliqués forment une structure dédoublée, les deux chromatides identiques étant joints au même centromère.

des tissus. À chaque division de cellules, trois milliards de nucléotides doivent être répliqués. Il n'est donc pas étonnant qu'il y ait des erreurs de copie occasionnelles. Toute modification de la séquence de l'ADN est une mutation. Il y a **mutation ponctuelle** quand il y a substitution d'une base par une autre, addition ou délétion d'une base au cours de la réplication.

Quand une base est insérée en mauvaise position dans l'ADN, l'erreur peut être réparée par un système correctif. Les enzymes de ce système suppriment le brin nouvellement répliqué jusqu'à l'endroit de l'erreur ce qui permet à l'appariement

des bases de reprendre normalement afin que soit synthétisé un brin normal. Cependant certaines erreurs ne sont pas corrigées.

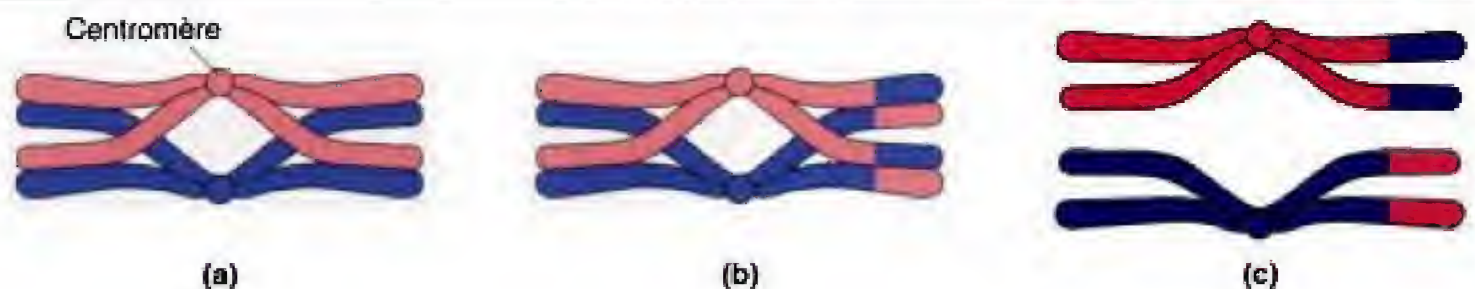
Les mutations peuvent être spontanées ou induites par des **agents mutagènes** qui augmentent leur probabilité de survenue. Les mutagènes comprennent des agents chimiques et les radiations ionisantes comme les rayons X ou les radiations atomiques. Les mutagènes favorisent la survenue de mutations en altérant le code de bases de l'ADN par différents mécanismes ou en altérant les enzymes correcteurs de sorte que les bases anormales ne sont plus supprimées.

Selon le type et la nature de la modification du code génétique, la mutation peut 1) ne pas avoir de conséquences si elle est située dans certaines régions non codantes de l'ADN ou si elle n'affecte pas la synthèse d'une région fonctionnellement importante d'une protéine ; 2) avoir un effet néfaste sur le fonctionnement cellulaire si elle cause la production d'une protéine déficiente ; 3) être responsable de la mort de la cellule auquel cas la mutation disparaît avec elle ; 4) être bénéfique dans de rares cas si elle aboutit à la production d'une protéine de structure ou enzymatique plus performante. En cas de mutation dans une cellule somatique (**mutation somatique**) toutes les cellules qui en descendent sont porteuses de la même mutation mais celle-ci n'est pas transmise à la descendance du sujet atteint. Par contre, en cas de mutation dans une cellule de la spermatogenèse ou de l'ovogenèse (**mutation germinale**) l'anomalie génétique peut être transmise aux générations suivantes.

La plupart des cancers sont dus à la survenue au cours du temps de plusieurs mutations somatiques affectant des segments d'ADN appelés **proto-oncogènes**. Les proto-oncogènes sont des gènes normaux qui codent des protéines importantes pour le contrôle de la croissance et de la division cellulaire. Ces gènes peuvent devenir des oncogènes qui favorisent la prolifération cellulaire incontrôlée caractéristique du cancer. Les **proto-oncogènes** peuvent devenir des oncogènes cancérogènes par suite de mutations affectant le gène lui-même ou des régions adjacentes de l'ADN qui en contrôlent l'expression. Une autre possibilité est l'incorporation dans la séquence de l'ADN d'oncogènes d'origine virale.

### ● FIGURE B-12

**Crossing Over.** a) Pendant la prophase I de la méiose, les paires de chromosomes homologues s'alignent pour former une tétrade. b) Il y a échange de matériel chromosomique entre des chromatides de paires différentes. c) Le résultat du « crossing over » est une nouvelle répartition du matériel génétique entre les chromosomes.





# Chimie de l'équilibre acido-basique

## CONSTANTES DE DISSOCIATION DES ACIDES

Les acides forment un groupe particulier de substances contenant de l'hydrogène qui se dissocient en solution en libérant des ions  $H^+$  libres et des anions (ions à charge négative). Le degré de la dissociation d'un acide donné est constant ; c'est-à-dire que dans une solution la même proportion des molécules d'un acide donné se dissocie en libérant des ions  $H^+$ , le reste des molécules restant intact. Le degré de dissociation d'un acide particulier est exprimé par sa constante de dissociation ( $K$ ) comme ci-dessous dans le cas de l'acide carbonique  $H_2CO_3$  :

$$[H^+][HCO_3^-]/[H_2CO_3] = K$$

et

$[H^+][HCO_3^-]$  représentent la concentration des ions résultant de la dissociation de  $H_2CO_3$

$[H_2CO_3]$  représente la concentration de  $H_2CO_3$  intact, non dissocié.

La constante de dissociation diffère selon les acides.

## CARACTÈRE LOGARITHMIQUE DU PH

Il faut se souvenir que le pH est le logarithme à base 10 (log) de l'inverse de la concentration de l'ion hydrogène :

$$pH = \log 1/[H^+]$$

Chaque fois que le pH varie d'une unité pH, la concentration de l'ion hydrogène change par un facteur dix. Le log à base 10 indique combien de fois 10 doit être multiplié par lui-même pour produire un nombre donné. Par exemple le log de 10 = 1 et le log de 100 = 2 (10 doit être multiplié une fois par lui-même pour obtenir 100 ;  $10 \times 10 = 100$ ). Le log des nombres inférieurs à 10 est négatif ; le log des nombres entre 10 et 100 est compris entre 1 et 2. Par conséquent quand le pH change d'une unité, la concentration en ion  $H^+$  change dix fois. Par exemple, la concentration en ion  $H^+$  d'une solution de pH 7 est dix fois plus faible que celle d'une solution de pH 6 et 100 fois plus petite que celle d'une solution de pH 5. (Remarque : 0,3 est le log de 2. Ainsi quand le pH

varie de 0,3, la concentration en ions  $H^+$  est multipliée ou divisée par deux. On voit donc que les variations de la concentration de l'ion  $H^+$  sont considérables quand le pH change en plus ou en moins de 0,3 unité par rapport à sa valeur normale de 7,4 dans le plasma, ce qui s'observe dans des situations rencontrées en pratique médicale, NdT).

## SYSTÈMES-TAMPONS CHIMIQUES

Il convient de se souvenir qu'un système-tampon chimique est constitué par une paire de substances participant à une réaction réversible dont l'une peut fixer des ions  $H^+$  libres quand le pH baisse et l'autre en libérer quand il monte. Un exemple important est le système bicarbonate-acide carbonique (tampon bicarbonate)  $H_2CO_3 : HCO_3^-$  qui est le principal tampon du LEC pour les acides autres que l'acide carbonique et donne lieu à la réaction suivante :



Comme  $CO_2$  donne en se liant à  $H_2O$  du  $H_2CO_3$ , le système tampon bicarbonate de l'organisme implique le  $CO_2$  selon une réaction qui vous est familière :



Les tampons chimiques suivent la loi d'action de masse qui veut que si la concentration d'une substance participant à une réaction réversible croît, la réaction est poussée dans la direction opposée et que, inversement, si la concentration d'une substance baisse d'un côté, la réaction est poussée vers ce côté.

La loi d'action de masse s'applique à la réaction réversible caractérisant le système tampon  $H_2CO_3 : HCO_3^-$ . Si des ions  $H^+$  provenant d'une autre origine que (par exemple de l'acide lactique des muscles actifs passant dans le plasma), la réaction décrite par l'équation C-4 est poussée vers la gauche. Les ions  $H^+$  supplémentaires se combinent à  $HCO_3^-$  de sorte que l'augmentation de leur concentration est atténuée. En cas contraire, quand la concentration en ions  $H^+$  du plasma baisse pour toute autre raison qu'une variation de  $CO_2$  (par exemple par la perte de HCl formé à partir de constituants du plasma en cas de vomissements de liquide gas-



biais du contrôle qu'ils exercent respectivement sur la concentration dans le plasma de  $\text{H}^+$  et de  $\text{CO}_2$  afin de ramener vers sa valeur normale le rapport entre ces deux grandeurs. Par conséquent :

$$\text{pH} \propto \frac{[\text{HCO}_3^-] \text{ contrôlée par la fonction virale}}{[\text{CO}_2] \text{ contrôlée par la fonction respiratoire}}$$

Selon cette formule, on voit que les reins et les poumons participent tous deux normalement au contrôle du pH mais aussi peuvent être à l'origine de déséquilibre acido-basique en modifiant le rapport  $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$  quand leur fonction est anormale.

## RÉGULATION DE LA CONCENTRATION DE L'ION HYDROGÈNE PAR LA RESPIRATION

La source principale d'ion  $\text{H}^+$  dans l'organisme est le  $\text{H}_2\text{CO}_3$  formé à partir du  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme. L'oxydation dans les cellules des nutriments fournit de l'énergie et produit finalement  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . La réaction de  $\text{CO}_2$  avec  $\text{H}_2\text{O}$ , qui est catalysée par l'anhydrase carbonique (ac), donne  $\text{H}_2\text{CO}_3$  qui se dissocie mutuellement en  $\text{H}^+$  libre et  $\text{HCO}_3^-$ .



Dans les capillaires systémiques, la concentration de  $\text{CO}_2$  du sang augmente avec l'arrivée du  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme dans les tissus. Ceci pousse la réaction précédente vers le côté acide ce qui aboutit à la production de  $\text{H}^+$  libre et de  $\text{HCO}_3^-$ . Dans les poumons la réaction a lieu dans le sens opposé : du  $\text{CO}_2$  diffuse du sang circulant dans les capillaires pulmonaires vers les alvéoles d'où il est éliminé vers l'atmosphère. La diminution résultante du  $\text{CO}_2$  dans le sang pousse la réaction vers la gauche, du côté du  $\text{CO}_2$ . Par conséquent, il y a formation à partir de  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$  de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  qui se décompose rapidement en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . Le  $\text{CO}_2$  est éliminé vers l'atmosphère dans le gaz expiré et les ions  $\text{H}^+$ , qui proviennent du métabolisme cellulaire, sont incorporés dans les molécules de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Les poumons sont très importants pour stabiliser le pH du plasma. Chaque jour, ils soustraient aux liquides de l'organisme 100 fois plus d' $\text{H}^+$  venant de l'acide carbonique que les reins n'en retirent à partir d'autres sources que celui-ci. Quand l'élimination de  $\text{CO}_2$  par les poumons ne compense pas exactement sa production par le métabolisme, l'accumulation ou le déficit de  $\text{CO}_2$  entraînent, respectivement, l'excès ou le manque d' $\text{H}^+$  libre. Par conséquent, des anomalies de l'appareil respiratoire peuvent être cause de la rupture de l'équilibre acido-basique.

Par ailleurs, l'appareil respiratoire, du fait de son aptitude à régler  $[\text{CO}_2]$  (en agissant sur la  $P_{\text{CO}_2}$ ) artériel est capable d'ajuster la quantité d' $\text{H}^+$  provenant de cette source et ajouté au milieu intérieur de façon à ramener le pH vers sa valeur normale en cas de fluctuations de  $[\text{H}^+]$  provenant d'autres sources que l'acide carbonique ; c'est-à-dire que l'appareil respiratoire peut compenser des déséquilibres acido-basiques d'origine autre que respiratoire.

Toutefois, l'appareil respiratoire à lui seul peut seulement faire effectuer au pH 50 à 75 % du chemin nécessaire pour le ramener à sa valeur normale. Il y a deux raisons à l'incapacité de l'appareil respiratoire à compenser complètement un déséquilibre acido-basique de cause autre que respiratoire.

1. Premièrement, au cours de la compensation respiratoire d'une anomalie du pH, les chémorécepteurs, qui augmentent la ventilation en réponse à l'augmentation de  $[\text{H}^+]$  artériel, et les chémorécepteurs centraux, qui le font en réponse à l'augmentation de  $[\text{CO}_2]$  (en surveillant  $\text{H}^+$  provenant du  $\text{CO}_2$  dans le LEC du cerveau (cf. p. 398), sont en désaccord. Quand les chémorécepteurs périphériques détectent l'augmentation de  $[\text{H}^+]$  artériel, ils stimulent par voie réflexe les centres respiratoires ce qui cause l'augmentation de la ventilation et, par conséquent, l'élimination de plus de  $\text{CO}_2$ . Conséquence de la baisse résultante de  $\text{CO}_2$ , les chémorécepteurs centraux inhibent les centres respiratoires. En s'opposant à l'action des chémorécepteurs périphériques, les chémorécepteurs centraux limitent l'augmentation compensatoire de la ventilation avant que le pH ne soit revenu à sa valeur normale.

2. Deuxièmement, le stimulus de l'augmentation compensatoire de la ventilation décroît quand le pH revient vers sa valeur normale. La ventilation augmente du fait de la stimulation des chémorécepteurs périphériques par la montée de  $\text{H}^+$  artériel, mais au fur et à mesure de la baisse de celui-ci causée par l'élimination de  $\text{CO}_2$  générateur d' $\text{H}^+$ , l'augmentation réflexe de la ventilation s'atténue progressivement.

## RÉGULATION PAR LES REINS DE LA CONCENTRATION DE L'ION HYDROGÈNE

Les reins sont le plus important système de régulation de l'équilibre acido-basique ; non seulement ils peuvent faire varier l'élimination de  $\text{H}^+$  mais ils peuvent aussi conserver ou éliminer  $\text{HCO}_3^-$  selon la situation acido-basique de l'organisme. Par exemple lors de la compensation par les reins de l'acidose, il y a non seulement élimination de plus d'ions  $\text{H}^+$  mais aussi addition de plus de  $\text{HCO}_3^-$  au plasma pour tamponner par l'intermédiaire du système  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{HCO}_3^-$  l'excès de  $\text{H}^+$  restant dans les liquides de l'organisme. En éliminant  $\text{H}^+$  acide et conservant  $\text{HCO}_3^-$  basique, les reins peuvent ramener le pH vers sa valeur normale plus efficacement que les poumons qui peuvent seulement modifier la quantité dans l'organisme de  $\text{CO}_2$  générateur de  $\text{H}^+$ .

L'efficacité du système de régulation de l'équilibre acido-basique est démontrée par le fait qu'il est capable de normaliser le pH à peu de choses près. À la différence de l'incapacité de l'appareil respiratoire à compenser totalement une anomalie du pH, les reins peuvent continuer à répondre à une modification de pH jusqu'à la correction quasi complète de celle-ci. Les reins contrôlent le pH des liquides de l'organisme par trois moyens combinés : (1) l'excrétion de  $\text{H}^+$ , (2) l'excrétion de  $\text{HCO}_3^-$  et (3) la sécrétion d'ammoniac  $\text{NH}_3$ .

### ■ Excrétion rénale de $\text{H}^+$

La quasi-totalité du  $\text{H}^+$  de l'urine a été sécrétée. Il faut se souvenir que le débit de  $\text{H}^+$  filtré est égal au produit de la concentration de  $\text{H}^+$  dans le plasma par le débit de filtration glomérulaire.



rôle de cet ion pour tamponner les quantités d'ions  $H^+$  provenant d'autres acides que l'acide carbonique.

2. Chaque fois que le rapport de la concentration de  $HCO_3^-$  à celle de  $CO_2$  tombe en dessous de 20, il y a acidose ; le log de tout nombre inférieur à 20 est plus petit que 1,3 ; son addition au  $pK = 6,1$  donne un pH d'acidose inférieur à 7,4. Chaque fois qu'il est supérieur à 20, il y a alcalose. Le log de tout nombre supérieur à 20 est plus grand que 1,3 ; son addition au  $pK = 6,1$  donne un pH d'alcalose supérieur à 7,4.

Si l'on rapproche ces deux propositions on voit que :

- Le rapport est inférieur à 20 dans l'acidose respiratoire due à l'augmentation de  $[CO_2]$ .
- Le rapport est supérieur à 20 dans l'alcalose respiratoire du fait de la diminution de  $[CO_2]$ .
- Le rapport est inférieur à 20 du fait de la diminution de  $[HCO_3^-]$  dans l'acidose métabolique.
- Le rapport est supérieur à 20 du fait de l'augmentation de  $[HCO_3^-]$  dans l'alcalose métabolique.

Nous allons maintenant étudier séparément chacune de ces situations en mettant l'accent sur leurs causes et sur les compensations qui ont lieu. L'étude détaillée de ces différents états est aidée par le schéma du fléau de balance utilisé dans la ● figure C-3 et par la prise en considération de l'équation de Henderson-Hasselbalch. Ceci permet de réaliser la contribution respective des poumons et des reins en tant que causes et mécanismes compensateurs des divers déséquilibres acido-basiques. La situation normale est représentée dans la ● figure C-3a.

## ■ Acidose respiratoire

Dans l'acidose respiratoire non compensée (● figure C-3b),  $CO_2$  est augmenté à cause de l'hypoventilation (dans l'exemple de la figure il est multiplié par deux) tandis que  $HCO_3^-$  est normal de sorte que le rapport est 20/2 ou 10 et que le pH est bas. Il faut préciser un point qui risque d'être mal compris. Pourquoi l'augmentation de  $CO_2$ , qui pousse vers la droite la réaction  $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ , est-elle associée à l'augmentation de  $H^+$  (baisse du pH) alors que  $HCO_3^-$  est normal puisque la dissociation de  $H_2CO_3$  fournit autant de  $H^+$  que de  $HCO_3^-$  ? La réponse est que la concentration de  $HCO_3^-$  est 600 000 fois plus grande que celle de  $H^+$  ; pour chaque ion  $H^+$  l'addition d'un nouvel ion  $H^+$  double la concentration de cet ion (une augmentation de 100 %) alors que dans le même temps l'addition d'un  $HCO_3^-$  aux 600 000 existants a un effet négligeable, le nombre d'ions passant de 600 000 à 600 001 (une augmentation de 0,00017 %). Par conséquent, l'augmentation de  $CO_2$  fait fortement monter la concentration de  $H^+$  tandis qu'elle est pratiquement sans effet sur celle de  $HCO_3^-$ .

Des mesures compensatrices corrigent le pH.

- Les tampons chimiques prennent en charge les ions  $H^+$  additionnels immédiatement
- L'appareil respiratoire n'est habituellement pas en mesure de réagir en augmentant la ventilation puisque c'est son état anormal qui est à l'origine du problème.
- Les reins sont donc le mécanisme compensateur essentiel de l'acidose respiratoire. Ils conservent tout le  $HCO_3^-$  filtré et enrichissent le plasma en néoformé tandis qu'ils sécrètent et excrètent plus de  $H^+$ .

En conséquence, le stock de  $HCO_3^-$  de l'organisme augmente. Dans l'exemple de la ● figure C-3c, la concentration de  $HCO_3^-$  du plasma a été multipliée par deux et le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est de 40/2 au lieu de 20/2 avant compensation : ce rapport 40/2 est égal au rapport normal 20/1 de sorte que le pH est redevenu normal à 7,4. La conservation par le rein de  $HCO_3^-$  a donc complètement compensé l'accumulation de  $CO_2$  et ramène le pH à sa valeur normale même si la concentration de  $HCO_3^-$  et celle de  $CO_2$  sont anormales. Le maintien du pH passe donc par celui du rapport  $HCO_3^-/CO_2$  quelle que soit la valeur absolue des deux membres de ce système tampon (la compensation est rarement complète et le pH est ramené près de sa valeur normale sans toutefois l'atteindre parfaitement. Dans l'exemple utilisé, le choix de la compensation complète a été fait pour la commodité du calcul. Il y a en réalité une certaine étendue de variation du pH et de la qualité de la compensation).

## ■ Alcalose respiratoire

Dans l'alcalose respiratoire non compensée (● figure C-3d), l'augmentation du pH est due à la diminution de la concentration (pression partielle) du  $CO_2$ , (à 50 % de sa valeur normale dans l'exemple), par suite de l'hyperventilation alors que la concentration de  $HCO_3^-$  est restée normale. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est de 20/0,5 = 40.

La compensation tend à rétablir le pH normal.

- Les systèmes tampons libèrent des ions  $H^+$  pour réduire l'alcalose.
- Au fur et à mesure que le  $CO_2$  et le  $H^+$  du plasma baissent, deux des plus puissants stimuli de la ventilation diminuent. Ceci tend à freiner l'effet d'autres stimuli de la ventilation comme la fièvre ou l'anxiété. L'hyperventilation tend donc à diminuer.
- Si la situation dure quelques jours, il y a conservation de  $H^+$  et excrétion supplémentaire de  $HCO_3^-$  par les reins.
- Si, dans l'exemple (● figure C-3e) le stock de  $HCO_3^-$  est réduit de moitié par suite de l'élimination urinaire de  $HCO_3^-$ , le rapport  $HCO_3^-/CO_2$  tombe à 10/0,5 ce qui est égal à 20, sa valeur normale. La compensation rénale a donc ramené le pH à

### ● FIGURE C-3 ►

Représentation schématique des relations entre  $[HCO_3^-]$  et  $[CO_2]$  avec le pH dans différents états acido-basiques a) Équilibre acido-basique normal. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est 20/1. b) Acidose respiratoire non compensée. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est abaissé à 20/2 du fait de l'accumulation de  $CO_2$ . c) Acidose respiratoire compensée. La rétention compensatrice de  $HCO_3^-$  équilibre la rétention de  $CO_2$  et redonne au rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  une valeur normale (40/2). d) Alcalose respiratoire non compensée. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est augmenté (20/0,5) du fait de la baisse de  $CO_2$ . e) Alcalose respiratoire compensée. L'élimination compensatrice de  $HCO_3^-$  ramène le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  à sa valeur normale (10/0,5). f) Acidose métabolique non compensée. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est réduit (10/1) en raison du déficit en  $HCO_3^-$ . g) Acidose métabolique compensée. La conservation de  $HCO_3^-$ , qui compense en partie le déficit en  $HCO_3^-$ , et la réduction compensatrice de  $CO_2$  rétablit le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  à sa valeur normale (15/0,75). h) Alcalose métabolique non compensée. Le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  est augmenté (40/1) du fait de l'excès de  $HCO_3^-$ . i) Alcalose métabolique compensée. L'élimination partielle de  $HCO_3^-$  en excès et l'augmentation compensatrice de  $CO_2$  ramène le rapport  $[HCO_3^-]/[CO_2]$  à sa valeur normale (25/1,25).



- Ces tampons se combinent à des ions  $H^+$  en excès.
- Les poumons éliminent plus de  $CO_2$  générateur d'ions  $H^+$ .
- Les reins excrètent plus d'ions  $H^+$  tout en conservant plus de  $HCO_3^-$ .

Dans l'exemple (● figure C-3g), ces mécanismes de compensation ramènent le rapport  $HCO_3^-/CO_2$  à sa valeur normale en réduisant la concentration de  $CO_2$  à 75 % de sa valeur normale et en corrigeant de moitié celle de  $HCO_3^-$  (de 50 à 75 % de sa valeur normale). Le rapport  $HCO_3^-/CO_2$  est alors  $15/0,75$  soit 20 ce qui est normal.

Il faut bien faire attention que pour compenser l'acidose métabolique, l'appareil respiratoire fait délibérément baisser la concentration (pression partielle) de  $CO_2$  afin de ramener  $[H^+]$  vers sa valeur normale. Ceci est différent des déséquilibres acido-basiques d'origine respiratoire au cours desquels la concentration anormale de l'ion  $H^+$  est causée par une anomalie primaire du  $CO_2$  alors qu'elle en est la conséquence en cas de déséquilibre d'origine métabolique du fait des mécanismes compensateurs.

Quand l'acidose métabolique est due à une affection rénale, la compensation est imparfaite parce que les mécanismes compensateurs rénaux sont hors d'usage et parce que la compensation respiratoire de l'acidose est au mieux de 75 %. L'acidose de l'insuffisance rénale (acidose de l'urémie) est donc très grave puisque les reins ne peuvent pas contribuer à sa correction.

## ■ Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique non compensée est caractérisée par l'augmentation de  $[HCO_3^-]$  sans changement de celle de  $[CO_2]$ . Dans l'exemple de la ● figure C-3h,  $HCO_3^-$  est multiplié par deux et le rapport  $HCO_3^-/CO_2$  est égal à 40, d'où le pH alcalin.

Cette situation est due le plus souvent à la prise excessive de médicaments alcalins, essentiellement du fait de l'automédication par le bicarbonate de soude en cas de brûlures d'estomac, ou à des vomissements abondants du contenu acide de l'estomac. La sécrétion de HCl par l'estomac est couplée au gain de  $HCO_3^-$  par le plasma. Mais cet  $HCO_3^-$  est en fin de compte neutralisé par suite de la réabsorption des ions  $H^+$  de la sécrétion gastrique, de sorte qu'il n'y a pas de gain net de  $HCO_3^-$  par le plasma. Par contre en cas de vomissements acides, il y a diminution de la concentration de  $H^+$  dans le plasma et gain net de  $HCO_3^-$  par le plasma puisqu'il y a manque d'ions  $H^+$  réabsorbés pour neutraliser le  $HCO_3^-$  gagné par le plasma au cours de la sécrétion de HCl par l'estomac. Au total, la perte de HCl aboutit à l'augmentation de  $HCO_3^-$  dans le LEC. (En cas de vomissements de liquide de la partie initiale de l'intestin, il y a perte d' $HCO_3^-$  et acidose au lieu de l'alcalose).

Les mécanismes compensateurs entrent en action pour ramener le pH vers sa valeur normale :

- libération immédiate d'ions  $H^+$  par les systèmes tampons
- réduction de la ventilation aboutissant à la rétention de  $CO_2$  générateur de  $H^+$
- si la situation se prolonge quelques jours, les reins conservent  $H^+$  et excrètent l'excès de  $HCO_3^-$  dans l'urine. Cette compensation cause l'augmentation du  $CO_2$  (de 25 % dans l'exemple de la ● figure C-3i) et la réduction de  $HCO_3^-$  (de 75 % dans l'exemple). Ensemble ceci ramène le rapport  $HCO_3^-/CO_2$  à  $25/1,25$  ce qui égal à 20, sa valeur normale.

Il faut bien être convaincu que l'évaluation de l'équilibre acido-basique d'un sujet ne peut pas reposer sur la seule mesure du pH. Même si celui-ci est peu différent de sa valeur normale, la mesure de  $[CO_2]$  et de  $[HCO_3^-]$  dans le plasma peut révéler l'existence d'un déséquilibre acido-basique.



# Références du texte portant sur la physiologie de l'exercice

## ENCADRÉS PORTANT SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'EXERCICE

- Exercice aérobic : pourquoi et combien ? p. 32  
 Saut de l'ange ou plat : une question de contrôle par le SNC p. 138  
 Les athlètes qui se dopent aux stéroïdes pour améliorer leurs performances sont-ils gagnants ou perdants ? p. 222  
 La perte de masse musculaire : une rançon des vols spatiaux p. 224  
 Dopage par le sang : trop est-il mieux ? p. 320  
 Un conflit potentiel fatal : les muscles squelettiques et les mécanismes de refroidissement se disputent un volume plasmatique inadéquat p. 449  
 Ce que ne dit pas la balance p. 517

## RÉFÉRENCES À L'EXERCICE PAR SUJETS

- Exercice
- et acclimatation à un environnement p. 449
  - aérobic et anaérobic p. 32, 219-220
  - et athérisme p. 268
  - et dopage par le sang p. 320
  - réponses cardiovasculaires au cours de p. 259, 260, 262, 264, 267, 285, 286f, 288
  - répartition du débit cardiaque au cours de p. 285, 286f
  - effets sur :
    - la température du corps p. 449-518
    - la densité osseuse p. 574
    - le développement de la circulation collatérale du cœur p. 267
    - les endorphines p. 150
    - le contenu en graisse de l'organisme p. 517
    - la prise de glucose par les muscles au cours de l'exercice p. 565, 568
    - la sécrétion d'hormone somatotrope p. 545
    - le traitement du diabète sucré p. 565, 568
    - l'activité métabolique p. 512, 513t
    - la masse musculaire p. 221, 222, 224
    - la libération d'oxygène par l'hémoglobine p. 384-385, 389
    - la concentration de glucose dans le sang p. 565, 568
    - les récepteurs de l'insuline p. 565
    - l'appareil respiratoire p. 373, 382, 384-385, 396
    - le retour veineux p. 262, 299, 302
    - et dépense d'énergie p. 512, 513t, 517
    - et recrutement de transporteurs du glucose p. 565
    - dans un environnement chaud p. 449, 522
    - et production de chaleur au cours de p. 449, 512, 518
    - et lipoprotéines de haute densité p. 268
    - hyperthermie au cours de p. 449, 518
    - et production d'acide lactique p. 220, 456, 460
    - et acidose métabolique p. 460
    - adaptation musculaire à p. 221-223
    - et courbatures p. 220
    - et obésité p. 516, 517
    - disponibilité de l'oxygène au cours de p. 384, 389, 393
    - $P_{CO_2}$  et  $P_{O_2}$  au cours de p. 393
    - et second souffle p. 150
    - et production de sueur p. 440
    - et perte de poids p. 517



potentiels d'action ne se produit pas et n'est donc pas propagé jusqu'au cerveau pour devenir une sensation consciente.

## CHAPITRE 5 — SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

### ■ Questions courtes p. 142

1. F 2. F 3. F 4. V 5. F 6. consolidation 7. dorsale, ventrale  
8. 1.a, 2.c, 3.f, 4.e, 5.a, 6.b 9. 1.a, 2.c, 3.a et b, 4.b, 5.a, 6.c, 7.e

### ■ Sujets de réflexion p. 142

1. Seul l'hémisphère gauche a l'aptitude langagière. Quand le partage de l'information entre les deux hémisphères est supprimé par la section du corps calleux, une information visuelle atteignant uniquement l'hémisphère droit ne peut pas être verbalisée par l'hémisphère gauche qui ne l'a pas reçue. Toutefois cette information peut être communiquée par des moyens autres que le langage ce dont est capable l'hémisphère droit.

2. c. Un coup violent à l'arrière du crâne peut léser le cortex visuel situé dans le lobe occipital.

3. L'excès d'insuline cause l'entrée excessive de glucose dans les cellules insulino-dépendantes ce qui entraîne la baisse du glucose sanguin au point qu'il n'en arrive plus assez au cerveau qui, lui, n'est pas insulino-dépendant. Comme le glucose est la source d'énergie des cellules cérébrales, celles-ci ne reçoivent plus suffisamment de nutriments.

4. La salivation causée par la vue ou l'odeur d'aliment, la frappe des bonnes touches quand on tape sur un clavier d'ordinateur, l'exécution de la bonne note quand on joue d'un instrument de musique et les nombreuses activités liées à la conduite automobile sont des réflexes conditionnés dont il y a maints autres exemples.

5. L'accident vasculaire cérébral a lieu quand une région du cerveau est privée de l'apport nécessaire d'O<sub>2</sub> et de glucose par suite de la thrombose (occlusion par un caillot) ou de la rupture de son artère nourricière. Un médicament thrombolytique (dissolvant le caillot) peut être utile en cas de thrombose — tout au moins dans les toutes premières heures — en rétablissant le courant sanguin mais pourrait être néfaste en cas de rupture vasculaire qui aurait été obturée par un caillot dont la lyse causerait la reprise du saignement et l'aggravation des symptômes.

### ■ Fait clinique p. 143

Les déficits résultant de l'accident vasculaire cérébral — perte de la sensibilité et paralysie incomplète de la partie supérieure de la moitié droite du corps et perte du langage — traduisent l'atteinte des zones du cortex somatosensoriel et du cortex moteur primaire gauches correspondant à la partie supérieure du corps ainsi que de l'aire de Broca.

## CHAPITRE 6 — SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE : VOIES AFFÉRENTES ; SENS SPÉCIAUX

### ■ Questions courtes p. 182

1. V 2. F 3. V 4. V 5. F 6. V 7. F 8. F 9. transduction  
10. stimulus adéquat 11. 1.d, 2.f, 3.i, 4.g, 5.e, 6.a, 7.h, 8.e, 9.b  
12. 1.a, 2.b, 3.e, 4.e, 5.e, 6.a, 7.b, 8.b

### ■ Sujets de réflexion p. 183

1. La douleur est un signal conscient avertissant qu'une lésion tissulaire existe ou est sur le point de se produire. Un sujet qui ne ressent pas la douleur par suite d'une affection neurologique ne prend donc pas les mesures nécessaires pour s'éloigner des stimuli douloureux et prévenir l'aggravation des dégâts tissulaires.

2. La dilatation de la pupille (mydriase) peut être obtenue de façon délibérée par l'instillation dans l'œil d'un médicament adrénergique (comme l'adrénaline ou des substances apparentées) ou anticholinergique (comme l'atropine ou des substances apparentées). L'adrénaline cause la mydriase en faisant se contracter le muscle radial à commande adrénergique dilateur de l'iris qui est innervé par le sympathique. Les anticholinergiques la causent en bloquant la commande parasympathique du muscle circulaire constricteur de l'iris de sorte que l'action dilatatrice du muscle radial n'a plus d'opposition.

3. La lésion siège dans le tractus ou les radiationss optiques (voies optiques rétinchiasmatiques) gauches.

4. L'accumulation de liquide dans l'oreille moyenne en cas d'infection de celle-ci s'oppose aux déplacements normaux de la membrane tympanique, des osselets et de la fenêtre ovale en réponse au son. Ces structures vibrent moins fortement quand il y a du liquide dans l'oreille moyenne ce qui cause une gêne temporaire de l'audition. En cas d'épanchement chronique un soulagement peut dans certains cas être procuré par l'implantation chirurgicale d'un drain tympanique. L'audition redevient normale avec le drainage du liquide. Habituellement, le drain finit par être éliminé comme un corps étranger quand le tympan cicatrise.

5. L'odorat est diminué en cas de rhume, alors même que le virus responsable n'affecte pas directement les récepteurs olfactifs, parce que les substances odorantes ne peuvent atteindre aisément ceux-ci quand la muqueuse est œdémateuse et couverte par du mucus abondant.

### ■ Fait clinique p. 183

La syncope résulte habituellement de l'insuffisance du débit du sang apportant l'O<sub>2</sub> et le glucose au cerveau. Ceci peut être causé par le pompage insuffisant du sang par le cœur, la pression artérielle trop basse, une affection respiratoire causant l'oxygénation insuffisante du sang, l'anémie dans laquelle la capacité de transport de l'O<sub>2</sub> par le sang est réduite ; ou encore par l'hypoglycémie (concentration trop faible de glucose dans le sang) due à un désordre de sa régulation par le système endocrine (et plus souvent à l'excès d'insuline exogène chez un diabétique, NdT). Par contre le vrai vertige résulte du dysfonctionnement de l'appareil vestibulaire de cause virale ou traumatique ou du traitement anormal dans le système nerveux central des informations provenant du vestibule, par exemple par une tumeur cérébrale.

## CHAPITRE 7 — SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE : VOIES EFFÉRENTES

### ■ Questions courtes p. 199

1. V 2. F 3. c 4. c 5. Sympathique, parasympathique 6. nédullo-surrénale 7. 1.a, 2.b, 3.a, 4.b, 5.a, 6.a, 7.b 8. 1.b, 2.b, 3.a, 4.a, 5.b, 6.b, 7.a

### ■ Sujets de réflexion p. 200

1. En causant la vasoconstriction, l'adrénaline associée à un anesthésique local réduit le débit de sang dans la région et favorise la persistance de l'anesthésique sur place au lieu qu'il soit emporté par le courant sanguin.

2. Non. L'atropine bloque les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques mais n'affecte pas les récepteurs nicotiniques, catégorie dont font partie les récepteurs de la plaque motrice des muscles squelettiques.



3. Le sphincter externe de l'urètre est constitué de muscle squelettique à commande volontaire et est innervé par des nerfs efférents somatiques (motoneurones).
4. En se liant sans les stimuler aux récepteurs de l'acétylcholine de la plaque motrice, l' $\alpha$ -bungarotoxine cause la paralysie des muscles squelettiques, notamment des muscles inspiratoires d'où l'arrêt de la respiration.
5. En cas de destruction par le poliovirus ou la sclérose latérale amyotrophique des motoneurones des muscles respiratoires, notamment du principal d'entre eux (le diaphragme) le sujet ne peut plus respirer et meurt à moins qu'il ne soit traité par ventilation artificielle.

### ■ Fait clinique p. 200

Les médicaments qui bloquent les récepteurs adrénergiques  $\beta_1$  sont utiles dans le traitement de l'angine de poitrine parce qu'ils s'opposent à la stimulation sympathique du cœur lors d'un exercice ou d'une situation stressante. Du fait de la moindre augmentation du métabolisme cardiaque, ils réduisent le besoin en apport d' $O_2$  par le sang ce qui contribue à réduire la fréquence et la sévérité des crises d'angine de poitrine.

## CHAPITRE 8 — PHYSIOLOGIE MUSCULAIRE

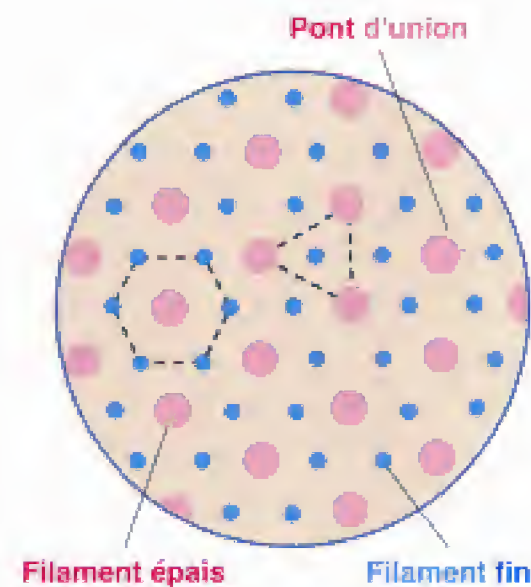
### ■ Questions courtes p. 237

1. F 2. F 3. F 4. V 5. F 6. V 7. concentrique, excentrique 8. alpha, gamma 9. atrophie par dénervation, atrophie par défaut d'utilisation. 10. a, b, e 11. b 12. 1.f, 2.d, 3.c, 4.e, 5.b, 6.g, 7.a 13. 1.a, 2.a, 3.a, 4.b, 5.b, 6.b

### ■ Sujets de réflexion p. 238

1. La pratique régulière d'exercices aérobies augmente le travail demandé au cœur pour fournir aux muscles plus de nutriments et d' $O_2$ . Ceci est associé à l'augmentation de la densité des capillaires irriguant le muscle cardiaque qui peut ainsi utiliser plus efficacement l' $O_2$  apporté par la circulation coronaire. Par contre l'exercice anaérobie de durée brève n'a pas un tel effet puisque l'énergie nécessaire aux muscles provient de la glycolyse anaérobie ce qui ne nécessite pas l'augmentation du débit sanguin des muscles en action et donc de la charge de travail du cœur.
2. La longueur des filaments fins est égale à la distance qui sépare une ligne z de la limite de la zone H adjacente. Comme celle-ci est la même dans une myofibrille relâchée ou contractée, on en conclut que la longueur des filaments fins est constante.
3. L'entraînement régulier par des exercices anaérobies courts et intenses est utile chez un descendeur en favorisant l'hypertrophie progressive de fibres anaérobies rapides ce qui est souhaitable pour la pratique d'exercice de courte durée à forte puissance comme une descente à ski. Par contre, l'entraînement fait d'exercices aérobies répétés régulièrement est bénéfique chez un skieur de fond car il entraîne des modifications des fibres oxydatives qui permettent une meilleure utilisation d' $O_2$  par les fibres musculaires. Ces modifications, qui comportent l'augmentation de la densité des capillaires sanguins et des mitochondries des fibres musculaires, adaptent les muscles aux efforts prolongés du ski de fond.
4. Puisque le contrôle volontaire capable de s'opposer à la miction réflexe porte sur le sphincter externe de l'urètre et non pas sur la vessie, c'est que le muscle constituant le sphincter est fait de muscle squelettique innervé par des fibres nerveuses efférentes somatiques (motoneurones) commandées volontairement tandis que, à l'opposé, le muscle de la paroi de la vessie est du muscle lisse innervé par des fibres efférentes du système nerveux autonome. En dehors du muscle lisse, le seul muscle qui échappe au contrôle volontaire est le muscle cardiaque bien qu'il s'agisse d'un muscle strié.

5.



Légende de la figure : Représentation schématique de la disposition des filaments épais, des filaments fins et des ponts d'union sur une coupe transversale de cellule de muscle strié.

### ■ Fait clinique p. 239

Les muscles de la jambe immobilisée se sont atrophiés par suite du défaut d'utilisation. Le rééducateur peut recommander des exercices à forte puissance contre une résistance ce qui aide à la récupération des muscles atrophiés.

## CHAPITRE 9 — PHYSIOLOGIE CARDIAQUE

### ■ Questions courtes p. 271

1. disques intercalaires, desmosomes, jonctions communicantes 2. bradycardie, tachycardie 3. F 4. F 5. F 6. V 7. d 8. d 9. e 10. inférieure à, supérieure à, inférieure à, supérieure à, inférieure à 11. AV, systole, semi-lunaires, diastole 12. 1.e, 2.a, 3.d, 4.b, 5.f, 6.c

### ■ Sujets de réflexion p. 272

1. L'intervalle entre une contraction prématurée et le battement normal suivant est, en règle générale, plus long que celui qui sépare deux battements normaux. De ce fait la durée de la phase de remplissage ventriculaire est plus longue d'où un plus grand volume télé-diastolique qui, à son tour, cause le plus grand volume d'éjection du battement normal suivant selon la loi de Frank-Starling.
2. Comme le débit cardiaque au repos est le même chez des sédentaires dont le cœur bat à 70/min et des athlètes chez qui il bat à 50/min, le volume d'éjection systolique est plus grand chez les athlètes ( $5\,000/50 = 100$  ml) que chez les sédentaires ( $5\,000/70 = 71,4$  ml). Ceci est la conséquence de l'hypertrophie du muscle cardiaque qui augmente la capacité de pompage du cœur.
3. Chez le fœtus, le sang court-circuite la circulation pulmonaire en passant dans l'aorte par le canal artériel, la pression dans l'artère pulmonaire étant supérieure à la pression dans l'aorte. Après la naissance, l'écoulement du sang dans un canal artériel resté perméable se fait en sens inverse, une partie du sang de l'aorte passant dans l'artère pulmonaire parce que la pression dans l'aorte est devenue supérieure à la pression dans l'artère pulmonaire qui est beaucoup plus basse que durant la vie fœtale. Par suite de ce « shunt » le ventricule gauche doit pomper plus de sang dans l'aorte que normalement puisqu'il doit fournir à la fois le débit systémique et le débit « shunté » dans la circulation pulmonaire qui s'ajoute au sang pompé dans l'artère pulmonaire par le ventricule droit. Sans traitement, le ventricule gauche s'hypertrophie de façon à envoyer assez de sang dans la circulation systémique malgré la déviation vers la circulation pulmonaire d'une partie du sang qu'il pompe. Le ventricule droit, qui doit faire face à une pression plus haute que normalement dans l'artère pulmonaire en raison du plus grand débit dans la cir-



culatation pulmonaire, s'hypertrophie lui aussi. Pour éviter des complications, il faut corriger cette « cardiopathie congénitale ».

5. Dans le bloc de branche gauche la dépolarisation complète du ventricule droit est plus rapide que celle du ventricule gauche. La contraction du ventricule droit est donc plus précoce que celle du gauche et la valve auriculo-ventriculaire droite (tricuspide) se ferme plus tôt que la gauche (mitrale). Du fait de la fermeture asynchrone des valves auriculo-ventriculaires, le premier bruit du cœur est dédoublé et l'on entend deux bruits rapprochés, celui dû à la fermeture de la valve AV gauche étant en retard sur celui dû à celle de la valve AV droite.

### ■ Fait clinique p. 273

Le diagnostic le plus probable est la fibrillation auriculaire caractérisée par la dépolarisation rapide, irrégulière, anarchique des oreillettes. Beaucoup de ces dépolarisations atteignent le nœud auriculo-ventriculaire alors qu'il n'est pas en période réfractaire ce qui cause de fréquentes dépolarisations des ventricules ; d'où la rapidité et l'irrégularité du rythme cardiaque. Bien que les oreillettes ne se contractent plus efficacement, le remplissage ventriculaire qui a lieu pour l'essentiel avant la contraction des oreillettes est habituellement peu réduit. À cause de l'irrégularité du rythme, le temps disponible pour le remplissage ventriculaire est variable. Cependant, comme il se fait pour l'essentiel dès le début de la diastole, juste après l'ouverture de la valve auriculo-ventriculaire (phase de remplissage ventriculaire rapide), le remplissage ventriculaire reste sensiblement normal, ne baissant fortement que si la durée du remplissage ventriculaire est très brève.

Le débit cardiaque, qui est égal au volume d'éjection systolique multiplié par la fréquence cardiaque, est en règle générale peu diminué dans la fibrillation auriculaire. Puisque le remplissage ventriculaire n'est que peu diminué dans la majorité des cycles cardiaques, le volume systolique, qui dépend de la loi de Frank-Starling, ne l'est que peu lui aussi. C'est seulement quand la durée du remplissage ventriculaire est très courte que les fibres musculaires cardiaques opèrent à faible longueur sur leur courbe force-longueur et que la contraction ventriculaire est anormalement faible. En pareil cas l'éjection de sang par les ventricules est fortement réduite voire même nulle. Toutefois, la légère réduction du volume d'éjection de la plupart des battements cardiaques est habituellement compensée par la tachycardie de sorte que le débit cardiaque reste pratiquement normal. En outre, si la pression artérielle tend à baisser au cas où le débit cardiaque serait fortement réduit, la stimulation sympathique due au réflexe des barorécepteurs contribue à ramener le débit vers une valeur normale en déplaçant vers la gauche la courbe force-longueur de Frank-Starling.

Quand la contraction du ventricule gauche est trop faible pour éjecter assez de sang pour produire un battement palpable du pouls, la fréquence cardiaque mesurée directement par l'auscultation du cœur ou l'ECG est plus grande que celle des battements du pouls au poignet ; il y a déficit du pouls.

## CHAPITRE 10 — VAISSEaux SANGUINS ET PRESSION ARTÉRIELLE

### ■ Questions courtes p. 312

1. V 2. F 3. V 4. V 5. V 6. a, c, d, e, f 7. 1.a, 2.a, 3.b, 4.a, 5.b, 6.a 8. 1.b, 2.a, 3.b, 4.a, 5.a, 6.a, 7.b, 8.a, 9.b, 10.a, 11.b, 12.a, 13.a

### ■ Sujets de réflexion p. 313

1. Des bas chaussettes élastiques de contention augmentent la pression externe sur les veines restantes ce qui favorise le retour veineux et s'oppose au gonflement dû à la stase de sang dans le membre inférieur.
2. a. 125 mmHg
3. 77 mmHg

4.  $125 - 77 = 48$  mmHg
5. 93 mmHg ( $77 + 48/3 = 77 + 16 = 93$ )
6. Non. Il n'y a pas d'écoulement de sang dans l'artère humérale.
7. Oui. Il y a écoulement de sang quand la pression dans l'artère humérale est comprise entre 118 et 125 mmHg et pas d'écoulement quand elle tombe en-dessous de 118 mmHg. Les turbulences dues à l'intermittence du débit causent des sons audibles.
8. Non. Le débit est alors continu et laminaire et ne cause pas de bruit audible.
9. La perte de connaissance du condisciple est probablement due à l'insuffisance du débit du sang destiné au cerveau en raison de l'accumulation de sang dans les membres inférieurs liée à la station debout prolongée. Quand une personne tombe à la suite d'une telle syncope, le sang accumulé dans les membres inférieurs retourne au cœur ce qui cause l'augmentation du débit cardiaque et du débit cérébral. (De plus la pression artérielle, même basse suffit à envoyer du sang au cerveau placé par la chute à la même hauteur que la pompe cardiaque (NdT).) Redresser le sujet serait contre-productif et il ne faut pas le faire.
10. La drogue cause le relâchement du muscle lisse artériolaire en causant la libération d'un médiateur chimique d'action locale par les cellules endothéliales.
11. a. L'activation des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques cause la vasoconstriction. Leur blocage s'oppose par conséquent à la vasoconstriction ce qui tend à abaisser la résistance vasculaire systémique et la pression artérielle.
12. L'activation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques, qui sont surtout localisés au cœur, augmente la force de contraction et la fréquence cardiaques. Par conséquent un bloqueur des récepteurs  $\beta_1$  (couramment appelés bêta-bloqueurs) fait baisser le débit cardiaque en réduisant la contractilité et la fréquence cardiaques.
13. Les médicaments qui relâchent le muscle lisse des artérioles (couramment appelés vasodilatateurs) causent la vasodilatation et, par conséquent, la baisse de la pression artérielle.
14. Les diurétiques tendent à réduire le volume plasmatique et, ce faisant, la pression artérielle. Du sel et l'eau, qui seraient restés normalement dans l'organisme, sont excrétés dans l'urine.
15. L'activité sympathique est à l'origine de vasoconstriction généralisée des artérioles, ce qui tend à augmenter la résistance vasculaire périphérique et la pression artérielle. Par conséquent, les drogues qui entravent la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques font baisser la pression artérielle en s'opposant à la vasoconstriction.
16. De la même façon, les drogues qui réduisent la commande par le cerveau de l'activité sympathique s'opposent à la vasoconstriction artériolaire et à l'augmentation résultante de la résistance vasculaire périphérique et de la pression artérielle.
17. Les médicaments bloquant l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  du LEC dans les cellules musculaires lisses lors de leur activation réduisent la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol. Comme le niveau d'activité contractile du muscle lisse dépend de cette concentration, les drogues bloquant les canaux  $\text{Ca}^{2+}$ , qui réduisent l'entrée du calcium et sa concentration dans le cytosol, réduisent l'activité contractile. La moindre activité contractile du muscle lisse des artérioles tend à faire baisser la résistance vasculaire périphérique et la pression artérielle.
18. Les drogues qui s'opposent à la production d'angiotensine II bloquent la voie hormonale dont l'activation cause la rétention de sel et d'eau (système rénine-angiotensine-aldostérone). De ce fait, la perte de sel et d'eau par l'urine augmente ce qui tend à réduire le volume plasmatique et la pression artérielle.

### ■ Fait clinique p. 313

L'excès d'adrénaline au cours du phéochromocytome est cause d'hypertension artérielle par plusieurs mécanismes : (1) l'augmentation de la fréquence cardiaque, (2) l'augmentation de la contractilité cardiaque et, par conséquent, du volume d'éjection systolique, (3) la vasoconstriction veineuse qui facilite le retour veineux et, secondairement, l'augmentation du volume



d'éjection systolique selon la loi de Frank-Starling, enfin (4) la vasoconstriction artériolaire qui cause l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique. L'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique entraîne celle du débit cardiaque. L'augmentation concomitante de la résistance vasculaire périphérique et du débit cardiaque cause l'hypertension artérielle.

## CHAPITRE 11 — LE SANG ET LES DÉFENSES DE L'ORGANISME

### ■ Questions courtes p. 361

1. F 2. V 3. F 4. F 5. F 6. F 7. V 8. cytokines 9. d 10. a 11. b 12. 1.e, 2.c, 3.b, 4.d, 5.g, 6.f, 7.a, 8.h 13. 1.c, 2.d, 3.a, 4.b 14. 1.a, 2.a, 3.b, 4.b, 5.c, 6.c, 7.b, 8.a, 9.b, 10.b, 11.a, 12.b

### ■ Sujets de réflexion p. 362

- Si les gènes codant la synthèse de l'hémoglobine F fœtale pouvaient être réactivés chez les sujets souffrant de drépanocytose, l'hémoglobine S responsable de la déformation en faucille des globules rouges serait remplacée partiellement par de l'hémoglobine « saine » F évitant ainsi la rupture prématurée de certains globules rouges. L'hémoglobine F ne remplacerait pas complètement l'hémoglobine S puisque les gènes codant celle-ci resteraient actifs.
- La plupart des crises cardiaques (infarctus du myocarde) mortelles est due à la formation d'un caillot dans une artère coronaire. Ce que l'on cherche dans la « salive » des animaux suceurs de sang, ce sont des substances qui dissolvent les caillots ou en préviennent la formation. On utilise à l'heure actuelle pour lyser le caillot l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) produit par génie génétique mais cette substance cause non seulement la dégradation de la fibrine mais aussi celle du fibrinogène. Alors même que le caillot menaçant peut avoir été dissous, le fibrinogène manquant dans le sang pendant 24 heures en attendant qu'il en soit synthétisé de novo par le foie. Ceci fait courir un risque hémorragique puisque le manque de fibrinogène peut empêcher l'hémostase. De fait, un certain nombre de sujets traités par le tPA font une hémorragie cérébrale dans les 24 premières heures du traitement fibrinolytique. Des chercheurs s'emploient à isoler les substances naturelles produites par les animaux capables de sucer le sang de leur victime sans qu'il ne coagule.
- Un vaccin contre un microbe particulier n'est actif qu'à la condition de provoquer la production d'anticorps et/ou de lymphocytes T activés contre un antigène stable présent sur tous les microbes de ce type. Comme le VIH mute fréquemment, il n'a pas été possible de produire un vaccin fiable contre lui. Une vaccination efficace contre une certaine forme du VIH pourrait ne pas l'être contre une variété légèrement différente du virus.
- L'absence de développement embryonnaire du thymus entraînerait l'absence de lymphocytes T et de l'immunité cellulaire après la naissance. Ceci compromettrait gravement la défense du sujet contre les virus et le cancer.
- Des travaux sont en cours à la recherche de façons d'apprendre au système immunitaire à accepter comme « appartenant au soi » des tissus étrangers afin d'éviter le rejet d'un transplant tout en laissant intactes les capacités de défense immunitaire du receveur. Les traitements immuno-suppresseurs actuels utilisés pour la prévention du rejet du transplant handicapent le système immunitaire et rendent le sujet plus vulnérable aux infections microbiennes.

### ■ Fait clinique p. 362

Le premier enfant rhésus-positif de Heather L. ne souffrait pas de maladie hémolytique du nouveau-né car il n'y a pas de mélange de sang fœtal avec le sang maternel pendant la grossesse de sorte que la mère n'avait pas produit d'anticorps contre le facteur rhésus du fœtus.

Comme il y a pénétration d'un peu de sang fœtal dans la circulation maternelle pendant l'accouchement, la mère a pu produire des anticorps contre le facteur Rh auquel son système immunitaire était confronté pour la première fois. Au cours de toute grossesse ultérieure, les anticorps maternels contre le facteur rhésus peuvent traverser la barrière placentaire et causer la destruction des globules rouges du fœtus.

Toutefois, si le facteur Rh entré accidentellement dans le sang maternel était immédiatement capté par des immunoglobulines anti Rh administrées à la mère, il ne serait pas « vu » par le système immunitaire et ne serait plus en mesure de causer la production d'anticorps maternels. Il n'y en aurait donc pas pour détruire les globules rouges d'un fœtus Rh positif au cours d'une grossesse ultérieure. (Des immunoglobulines anti Rh exogènes confèreraient une immunité passive de courte durée. Par contre l'immunité active causée chez la mère par l'exposition au facteur Rh fœtal est de longue durée du fait de la production de lymphocytes à mémoire.)

L'administration d'immunoglobulines anti Rh doit être faite chez la mère à la suite de chaque naissance d'un bébé Rh positif. Par contre l'administration d'immunoglobulines ne sert à rien une fois que l'immunité contre le facteur Rh s'est installée. C'est pour cela que, si la mère n'a pas été traitée par les immunoglobulines anti Rh à la naissance du premier bébé Rh positif et qu'un second bébé Rh positif a fait une anémie hémolytique du nouveau-né, l'administration d'immunoglobulines anti Rh à la mère lors de cette seconde naissance ne préviendrait pas cette affection chez un troisième enfant Rh positif. En effet on ne pourrait rien faire pour éliminer les anticorps maternels déjà présents.

## CHAPITRE 12 — APPAREIL RESPIRATOIRE

### ■ Questions courtes p. 402

1. F 2. F 3. F 4. F 5. F 6. la pression transmurale, l'effet du surfactant alvéolaire 7. l'élasticité des poumons, la tension de surface alvéolaire 8. la compliance 9. le retrait élastique 10. l'anhydrase carbonique 11. a 12. 1.d, 2.a, 3.b, 4.a, 5.b, 6.a 13. a <, b >, c =, d =, e =, f =, g >, h <, i. approximativement =, j. approximativement =, k. =, l. =

### ■ Sujets de réflexion p. 403

- La pression atmosphérique diminue avec l'altitude mais le pourcentage d'O<sub>2</sub> dans l'air ne change pas. À 30 000 pieds (9 000 m) d'altitude, la pression atmosphérique est de 226 mmHg. Comme il y a toujours 21 % d'O<sub>2</sub> dans l'air, la pression partielle d'O<sub>2</sub> dans l'air à cette altitude est de 47,5 mmHg seulement et la pression partielle d'O<sub>2</sub> alvéolaire est de 20 mmHg environ. À une P<sub>O<sub>2</sub></sub> aussi basse, la saturation de l'hémoglobine est d'environ 30 % seulement ce qui est très insuffisant pour approvisionner les tissus en O<sub>2</sub>.

Il y a deux façons d'augmenter la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de l'air inspiré au cours des vols à haute altitude. La première est la pressurisation de l'intérieur de l'appareil telle que la pression y soit proche de la pression atmosphérique au niveau de la mer ; la P<sub>O<sub>2</sub></sub> dans l'appareil est alors 21 % de 760 mmHg et la P<sub>O<sub>2</sub></sub> artérielle ainsi que la saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> sont normales. En cas de dépressurisation, la respiration d'oxygène pur peut faire monter la P<sub>O<sub>2</sub></sub> très au-dessus de ce qu'elle est quand on respire de l'air normal. Quand on respire de l'O<sub>2</sub> pur, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> est égale à la pression totale de l'air inspiré. Par exemple, à la pression atmosphérique de 226 mmHg à 9 000 m d'altitude, la P<sub>O<sub>2</sub></sub> de l'O<sub>2</sub> pur inspiré est aussi de 226 mmHg ce qui est plus que suffisant pour saturer complètement l'hémoglobine.

- a. Non. Le cyanure bloque le métabolisme oxydatif de sorte que la production de CO<sub>2</sub> s'effondre.
- L'hypercapnie est possible mais n'accompagne pas l'hypoxie dans tous les cas d'œdème pulmonaire. Certes la capacité de diffusion pulmonaire est réduite mais l'échange d'O<sub>2</sub> est plus atteint que celui de CO<sub>2</sub> car le CO<sub>2</sub> est plus soluble que l'O<sub>2</sub> dans les liquides de l'organisme de sorte qu'il diffuse plus facilement que l'O<sub>2</sub>. Par conséquent, le sang quittant les poumons est plus facilement en équilibre avec la P<sub>CO<sub>2</sub></sub>.



qu'avec la  $P_{O_2}$  alvéolaires. L'hypoxie est, de ce fait, plus commune que l'hypercapnie dans l'œdème pulmonaire.

4. Hypercapnie accompagne l'hypoxie dans les maladies restrictives pulmonaires car la ventilation est insuffisante par rapport aux besoins en apport d' $O_2$  et en rejet de  $CO_2$ . Les échanges pulmonaires de ces deux gaz sont aussi perturbés l'un que l'autre.
5. Il n'y a pas d'hypercapnie dans l'hypoxie à l'altitude. De fait la  $P_{CO_2}$  artérielle est basse. Une des adaptations à l'altitude est l'augmentation réflexe de la ventilation en réponse à la baisse de la  $P_{O_2}$  artérielle. Cette hyperventilation compensatrice apporte plus d' $O_2$  mais élimine trop de  $CO_2$  par rapport à sa production par le métabolisme d'où la baisse de la  $P_{CO_2}$  alvéolaire et artérielle.
6. Non. La réduction de la capacité de transport d' $O_2$  par le sang n'a d'effet ni sur la  $P_{O_2}$  ni sur la  $P_{CO_2}$  artérielles.
7. Habituellement non. Toutefois l'hypercapnie associée à l'hypoxie est possible quand le débit cardiaque est tellement réduit que tout l'apport d' $O_2$  aux tissus que l'enlèvement du  $CO_2$  qu'ils produisent sont compromis.
8. Oui car la ventilation est insuffisante par rapport aux besoins d'apport en  $O_2$  et en rejet de  $CO_2$ . Les échanges pulmonaires de ces deux gaz sont également perturbés.
9. La  $P_{O_2}$  de l'air inspiré une fois humidifié est égale à  $0,21 (630-47) = 0,21 \times 583 = 122 \text{ mmHg}$ .
10. Au cours de l'apnée, la  $P_{O_2}$  artérielle — et le contenu en  $O_2$  du sang — baissent car la consommation d' $O_2$  continue et la  $P_{CO_2}$  artérielle augmente car la production de  $CO_2$  par le métabolisme continue elle aussi. C'est l'augmentation de la  $P_{CO_2}$  qui cause la rupture de l'apnée du fait de la stimulation des centres respiratoires qu'elle entraîne. Quand il y a hyperventilation précédant la plongée, la  $P_{CO_2}$  artérielle tombe plus bas que normalement mais le contenu en  $O_2$  du sang n'augmente pratiquement pas (la  $P_{O_2}$  artérielle monte un peu mais ceci n'augmente guère le contenu du sang en  $O_2$  puisque l'hémoglobine est pratiquement saturée en  $O_2$  à la  $P_{O_2}$  artérielle normale). L'oxygène peut donc baisser dangereusement dans le sang avant que la remontée de la  $P_{CO_2}$  ne cause la rupture de l'apnée de sorte que le plongeur peut perdre conscience et mourir par noyade par suite de l'apport insuffisant d' $O_2$  au cerveau.
5. c. Du fait de la réduction de la capacité de diffusion pulmonaire la  $P_{O_2}$  et la  $P_{CO_2}$  du sang artériel n'arrivent pas à l'équilibre avec la  $P_{O_2}$  et la  $P_{CO_2}$  alvéolaires. En cas d'administration d' $O_2$  pur la  $P_{O_2}$  alvéolaire et la  $P_{O_2}$  artérielle augmentent même si cette dernière n'arrive pas à l'équilibre avec la  $P_{O_2}$  alvéolaire. La  $P_{CO_2}$  artérielle ne sera pas modifiée au cours de la respiration d' $O_2$  pur. En effet, tant dans l'air que dans l' $O_2$  pur il n'y a pratiquement pas de  $CO_2$  (la  $P_{CO_2}$  dans l'air est  $0,23 \text{ mmHg}$ ) de sorte que la  $P_{CO_2}$  alvéolaire n'est pas modifiée par l'administration d' $O_2$  pur si bien que la différence alvéolo-artérielle de la  $P_{CO_2}$  ne change pas.

### ■ Cas chimique p. 403

Dans l'emphysème il y a disparition de cloisons alvéolaires, d'où le remplacement d'alvéoles par des cavités plus grandes, et collapsus des petites voies aériennes ce qui cause l'augmentation de la résistance des voies aériennes. Comme dans les autres maladies pulmonaires obstructives, l'expiration est plus gênée que l'inspiration ; en effet les petites voies aériennes sont un peu plus ouvertes à l'inspiration qu'à l'expiration car les tractions exercées sur elles par le tissu pulmonaire sont plus fortes quand le volume pulmonaire est plus grand. Du fait de l'augmentation de la résistance des voies aériennes, les variations de la pression intra-alvéolaire au cours du cycle respiratoire sont plus grandes que normalement pour un même volume courant. À la différence de la respiration normale, il y a chez un sujet emphysemateux mise en action des muscles inspiratoires accessoires (muscle du cou) et des muscles expiratoires (muscles abdominaux et intercostaux internes) pour produire un volume courant normal.

Le spirogramme est caractéristique d'une maladie obstructive pulmonaire : capacité pulmonaire totale normale mais augmentation du volume résiduel et de la capacité résiduelle fonctionnelle liée à la difficulté de l'expiration. Il y a donc diminution de la capacité vitale (CV = capacité pulmonaire totale — volume résiduel). De plus le VEMS est fortement diminué à

cause de la gêne au débit de gaz causée par la forte résistance des voies aériennes. Le rapport VEMS/CV est fortement diminué en-dessous de 80 %.

À cause de la réduction de la surface d'échange pour les gaz respiratoires liée à la destruction des cloisons alvéolaires, les échanges gazeux sont perturbés. La  $P_{CO_2}$  artérielle est habituellement augmentée et la  $P_{O_2}$  artérielle est basse. Paradoxalement, l'administration d' $O_2$  en vue de corriger l'hypoxie n'est pas indiquée. En effet, en faisant remonter la  $P_{O_2}$  artérielle elle supprime le stimulus de la ventilation ; dans de tels cas et les  $P_{CO_2}$  alvéolaire et artérielle augmentent. Il ne faut donc donner de l' $O_2$  à de tels patients que très prudemment en surveillant l'évolution de la  $P_{CO_2}$  artérielle.

## CHAPITRE 13 — APPAREIL URINAIRE

### ■ Questions courtes

1. F 2. F 3. T 4. T 5. néphron 6. potassium 7. 500 8. e
9. b 10. b, e, a, d, c 11. c, e, d, a, b, f 12. g, c, d, a, f, b, e 13. 1.a, 2.a, 3.c, 4.b, 5.d

### ■ Sujets de réflexion p. 440

1. Les très longues anses de Henle des rats du désert permettent une plus importante multiplication par contre-courant et un plus grand gradient osmotique médullaire. L'osmolarité de l'urine de ces rongeurs peut atteindre 6 000 mosm/l soit cinq fois plus que les 1 200 mosm/l atteints au maximum chez l'homme. À cause de cela, les rats du désert n'ont pas besoin de boire : l'eau produite par le métabolisme oxydatif des nutriments (nutriment +  $O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + \text{énergie}$ ) suffit à leurs besoins.

2. a. 250 mg/min filtrés

La quantité filtrée d'une substance est le produit de sa concentration par le DFG soit  $2 \text{ mg/ml} \times 125 \text{ ml/min} = 250 \text{ mg/min}$ .

3. 200 mg/min soit le  $T_{in}$

4. 50 mg/min

Quantité filtrée-quantité réabsorbée = quantité excrétée.

$250 \text{ mg/min} - 200 \text{ mg/min} = 50 \text{ mg/min}$ .

5. L'aldostérone stimule la réabsorption de  $Na^+$  et l'excrétion de  $K^+$  par le tubule rénal. Les principaux traits du syndrome de Conn (hypersécrétion d'aldostérone) sont donc l'hypernatrémie (concentration trop forte de  $Na^+$  dans le sang), l'hypokaliémie (concentration trop basse de  $K^+$  dans le sang) et l'hypertension artérielle causée par la rétention excessive d'eau et de sel.

6. Si le segment ascendant de l'anse de Henle était perméable à l'eau, il ne pourrait pas y avoir de gradient osmotique du liquide interstitiel de la médulla rénale et le liquide ne deviendrait pas hypotonique dans le segment ascendant de l'anse avant d'atteindre le tubule distal. En effet, l'eau suivrait par osmose le  $Na^+$  pompé par le segment ascendant vers le liquide interstitiel et l'osmolarité resterait 300 mosm/l dans le segment ascendant. De même, en l'absence de gradient osmotique médullaire, la production d'urine de concentration inférieure à 300 mosm/l serait impossible.

La réponse correcte est donc 300/300.

7. Les motoneurones commandant le sphincter externe de l'urètre et le plancher pelvien ne sont plus soumis à l'influence des voies nerveuses descendantes qui sont interrompues. L'évacuation de la vessie dépend donc entièrement du réflexe de miction.

### ■ Fait clinique p. 440

Hypertrophie de la prostate.



## CHAPITRE 14 — ÉQUILIBRE HYDROÉLECTROLYTIQUE ET ACIDO-BASIQUE

### ■ Questions courtes

1. V 2. F 3. V 4. liquide intracellulaire 5.  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$  6. c 7. a, c 8. b, d 9. c 10. 1.c, 2.d, 3.b, 4.a

### ■ Sujets de réflexion p. 463

1. Le débit urinaire augmente ; en effet, la sécrétion de l'hormone antidiurétique (vasopressine) étant inhibée par l'alcool, la réabsorption d'eau par le tubule distal et le tube collecteur est empêchée. La perte d'eau libre qui s'ensuit cause la déshydratation de l'organisme et l'augmentation de l'osmolarité du LEC. Le sujet perd plus d'eau par l'urine qu'il n'en absorbe avec les boissons alcoolisées. Il y a donc déficit en eau et soif ce qui pousse le sujet à boire encore plus.

2. En cas de perte de 1 500 ml de sueur riche en sel et d'absorption de 1 000 ml d'eau il y a déficit en eau de 500 ml et hypotonie des liquides de l'organisme (non seulement l'organisme a perdu du sel mais le sel restant est dilué par l'eau pure absorbée). Les osmorécepteurs dominants de l'hypothalamus ordonnent aux neurones sécréteurs de réduire la sécrétion d'hormone antidiurétique de façon à augmenter l'excrétion urinaire de l'eau libre qui dilue les liquides de l'organisme. En même temps, les volorécepteurs de l'oreillette gauche commandent l'augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique de façon à conserver de l'eau et à compenser la perte de volume. Ces deux effets opposés se contrecarrent. C'est pour cela qu'il est important de compenser la perte d'eau et de sel liée à une sudation abondante ou à la perte d'autres liquides contenant du sel. Si les pertes de sel et d'eau sont correctement corrigées, l'osmolarité du LEC reste normale et les neurones sécréteurs d'hormone antidiurétique ne reçoivent que le stimulus de la sécrétion d'hormone antidiurétique afin de restaurer le volume du LEC.

3. En cas d'injection d'une solution de dextrose normotonique (d'osmolarité égale à celle des liquides de l'organisme) par voie intraveineuse, le volume plasmatique augmente mais l'osmolarité du LEC et du LIC ne change pas initialement. Il n'y a donc pas de déplacement d'eau entre ces deux compartiments. Cependant, quand le dextrose quitte le plasma et entre dans les cellules où il est métabolisé, le LEC devient hypotonique. Si l'eau libre en excès n'est pas éliminée assez rapidement par les reins, de l'eau entre dans les cellules par osmose.

4. Quand la  $\text{P}_{\text{O}_2}$  artérielle tombe en-dessous de 60 mmHg, les chémorécepteurs périphériques sont stimulés ce qui cause l'augmentation réflexe de la ventilation pulmonaire. Ceci tend à faire remonter la  $\text{P}_{\text{O}_2}$  artérielle mais, en contrepartie, cause l'élimination excessive de  $\text{CO}_2$  réduisant de ce fait la production d' $\text{H}_2\text{CO}_3$  à partir du  $\text{CO}_2$  et de  $\text{H}^+$  provenant de celui-ci. L'alcalose respiratoire est donc la conséquence d'un mécanisme physiologique compensateur à haute altitude.

5. Le système-tampon de l'hémoglobine prend en charge les ions  $\text{H}^+$  provenant de l'acide carbonique. Au cours de l'acidose respiratoire d'une pneumopathie grave, la réaction  $\text{H}^+ + \text{Hb} \rightleftharpoons \text{HHg}$  est poussée vers la droite ce qui soustrait au sang des ions  $\text{H}^+$ .

### ■ Fait clinique p. 440

La diarrhée de longue durée est cause de déshydratation et d'acidose métabolique dues, respectivement, à la perte de liquide et du  $\text{NaHCO}_3$  qui aurait dû être réabsorbé.

Les réponses compensatoires de l'organisme à la déshydratation et à l'acide métabolique sont : (1) la sécrétion accrue d'hormone antidiurétique qui est responsable de l'augmentation de la réabsorption d'eau par le tubule distal et le tube collecteur ; d'où le faible débit urinaire ; 2) la soif favorisant la prise de liquide ; 3) l'élimination accrue d'ions  $\text{H}^+$  du LEC afin de lutter contre l'acidose métabolique par (a) l'hyperventilation pulmonaire éliminant plus de  $\text{CO}_2$  provenant du  $\text{H}_2\text{CO}_3$  résultant de la prise en charge d'ions  $\text{H}^+$  du LEC par le membre  $\text{HCO}_3^-$

du système tampon  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  et (b) l'élimination accrue d'ions  $\text{H}^+$  par les reins avec conservation concomitante de  $\text{HCO}_3^-$ .

## CHAPITRE 15 — APPAREIL DIGESTIF

### ■ Questions courtes

1. F 2. V 3. V 4. F 5. F 6. F 7. chyme 8. Vitamines  $\text{B}_{12}$ , sels biliaires 9. sels biliaires 10. b 11. 1.c, 2.e, 3.b, 4.a, 5.f, 6.d 12. 1.c, 2.e, 3.d, 4.a, 5.e, 6.e, 7.a, 8.b, 9.c, 10.b, 11.d, 12.b

### ■ Sujets de réflexion p. 508

1. Les sujets ayant subi l'ablation partielle de l'estomac ont perdu la capacité de stockage des aliments dans l'estomac et leur passage échelonné dans l'intestin. Si un tel sujet fait un grand repas, les aliments passent en masse dans l'intestin dont le contenu devient rapidement hypertonique car la digestion des grosses molécules alimentaires produit un grand nombre de petites molécules osmotiquement actives. Conséquence de cette hypertonie du contenu luminal, il y a passage par osmose d'eau du plasma vers le tube digestif ce qui est cause de perturbations circulatoires et de distension intestinale. C'est le « dumping syndrome » qui peut être prévenu par la prise de petits repas ce qui permet l'absorption des produits de la digestion au fur et à mesure de leur production. C'est donc au sujet lui-même de régler, en prenant plusieurs petits repas plutôt que les trois grands repas habituels, l'entrée échelonnée des aliments dans l'intestin puisque l'estomac ne peut plus s'en charger.

2. Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue) lance une attaque immunitaire contre tout microorganisme pathogène qui est entré dans le tube digestif et a échappé à la destruction par le lysosyme de la salive ou le HCl de l'estomac. Cette attaque s'oppose à l'entrée dans l'organisme proprement dit d'éventuels germes pathogènes. Le grand nombre de cellules immunitaires du GALT est bien adapté à une première ligne de défense contre un envahisseur étranger compte tenu du fait que la surface de l'épithélium du tube digestif est le plus grand interface existant entre l'environnement et l'organisme lui-même.

3. La défécation est uniquement due au réflexe du même nom chez un patient paralysé à partir de la taille (paraplégique) parce que l'interruption des voies descendant depuis le cortex moteur primaire jusqu'aux motoneurons innervant le sphincter externe de l'anus rend impossible le contrôle volontaire de celui-ci.

4. En cas de déficit en glucuronyl-transférase chez le nouveau-né, il n'y a pas conjugaison à l'acide glucuronique de la totalité de la bilirubine provenant de la dégradation des globules rouges et la bilirubine non conjuguée, qui ne peut être excrétée dans la bile, reste dans l'organisme et est responsable de la jaunisse néo-natale.

5. L'ablation totale de l'estomac (gastrectomie totale) cause le manque du facteur intrinsèque indispensable pour l'absorption de la vitamine  $\text{B}_{12}$ . L'ablation de l'iléon terminal est aussi cause d'anémie pernicieuse parce que c'est le seul site d'absorption de la vitamine  $\text{B}_{12}$ .

### ■ Fait clinique p. 508

L'obstruction par un calcul biliaire du canal cholédoque est source de colique hépatique (douleur venant des voies biliaires) parce que l'absorption d'un repas riche en graisses déclenche la sécrétion de cholécystokinine qui stimule la contraction de la vésicule biliaire. Cette contraction chasse de la bile dans le cholédoque obstrué ce qui entraîne sa dilatation en amont de l'obstacle, cause de la douleur. La couleur grisâtre des selles est due au fait qu'il n'arrive pas de bile colorée par la bilirubine dans l'intestin à cause de l'obstruction du canal cholédoque. C'est la bilirubine transformée par des enzymes bactériens qui colore les selles.



## CHAPITRE 16 — ÉQUILIBRE ÉNERGÉTIQUE ET RÉGULATION DE LA TEMPÉRATURE

### ■ Questions courtes

1. F 2. F 3. F 4. F 5. V 6. V 7. V 8. V 9. Noyau arqué  
10. frissonnement 11. thermogénèse sans frisson 12. Transpiration  
13. g 14. e 15. 1.g, 2.a, 3.c, 4.a, 5.d, 6.c, 7.g, 8.d, 9.c, 10.g

### ■ Sujets de réflexion p. 526

1. Il y a des arguments en faveur du rôle de la cholécystokinine comme signal de satiété. On pense qu'elle donne le signal d'arrêt de la prise de nourriture quand celle-ci a été suffisante pour les besoins en nutriments de l'organisme alors même que ceux-ci sont encore dans le tube digestif. Quand des drogues inhibant la sécrétion de CCK sont données à des animaux, ceux-ci mangent de façon excessive parce que ce signal de satiété n'est pas émis.
2. Ne pas essayer un régime draconien. Suivre un régime équilibré apportant les nutriments essentiels mais avec un apport calorique réduit, notamment grâce à la réduction des aliments riches en graisses. Répartir les prises d'aliments sur toute la journée plutôt que faire trois gros repas. Éviter de grignoter avant le coucher. Dépenser plus de calories grâce à un programme d'exercices physiques réguliers.
3. L'exercice à forte puissance par temps chaud peut être dangereux en raison de la difficulté créée par la forte température pour éliminer le surcroît de chaleur dû à l'exercice. Il y a en effet compétition pour la répartition du débit cardiaque : les mécanismes thermorégulateurs causent la vasodilatation cutanée qui favorise la perte de chaleur par la peau alors que les modifications métaboliques dans les muscles au travail causent la vasodilatation locale ce qui permet la satisfaction de leurs besoins métaboliques accrus. Le conflit peut être aggravé par la diminution du volume plasmatique liée à un autre mécanisme de la perte de chaleur, la sudation. Il est donc difficile de conserver un volume plasmatique et une pression artérielle adéquats tout en s'opposant à la montée excessive de la température du corps au cours d'exercices violents en pleine chaleur d'où le risque du coup de chaleur.
4. Quand on est plongé dans un bain chaud, la perte de chaleur par radiation, conduction, convection et évaporation est limitée à la petite surface de peau exposée à l'air. L'organisme gagne de la chaleur par conduction au niveau de la grande surface de peau baignant dans l'eau chaude.
5. Le poisson poikilotherme n'aurait pas de fièvre même en cas d'infection grave car il ne dispose pas de mécanisme capable de régler sa production de chaleur par le métabolisme ou sa perte de chaleur vers l'environnement. Infection ou non, sa température varie avec celle de l'environnement. Il ne peut pas maintenir sa température à un niveau de consigne « normal » ou élevé (cas de la fièvre).

### ■ Fait clinique p. 526

Les tissus refroidis ont besoin de moins d'oxygène qu'à température normale à cause de la réduction de leur métabolisme. C'est le moindre besoin en  $O_2$  des tissus refroidis qui explique que la survie de noyés dans l'eau glacée soit beaucoup plus longue qu'à température normale. (Ceci est quelque peu théorique. De fait, la survie dans de l'eau à 4 °C ne dépasse pas quelques minutes à cause, notamment, de l'arrêt cardiaque dû à l'hypothermie, NdT).

## CHAPITRE 17 — SYSTÈME ENDOCRINE

### ■ Questions courtes

1. F 2. V 3. V 4. V 5. V 6. F 7. trophique 8. noyau supra-chiasmatique 9. cartilage de conjugaison 10. colloïde, thyroglobuline  
11. glycogénèse, glycogénolyse, néoglucogénèse 12. os, reins, tube digestif  
13. 1.c, 2.b, 3.b, 4.a, 5.a, 6.c, 7.c 14. 1. glucose, 2. glycogène, 3. acides gras libres, 4. triglycérides, 5. acides aminés, 6. protéines de l'organisme

### ■ Sujets de réflexion p. 581

1. Un tel changement hebdomadaire des horaires du personnel infirmier n'est pas souhaitable car cela désorganise le rythme circadien naturel des sujets concernés. Ceci peut avoir des effets indésirables sur la santé physique et psychologique ainsi que sur la qualité du travail.
2. Les sujets porteurs d'un testicule féminisant sont de grande taille car le manque de récepteurs de la testostérone des cartilages de conjugaison des os longs s'oppose à leur soudure causée par cette hormone.
3. Le traitement substitutif après hypophysectomie doit comporter de l'hormone thyroïde (la thyroïde ne produit pas assez d'hormone thyroïde en l'absence de TSH) et des glucocorticoïdes (à cause du manque d'ACTH) notamment dans des situations stressantes. Selon les cas, des hormones mâles ou féminines peuvent être prescrites bien qu'elles ne soient pas indispensables à la survie : la testostérone, par exemple, est un facteur important de la libido chez l'homme. L'hormone somatotrope et la prolactine ne sont pas nécessaires car leur absence n'a pas de conséquences graves. Il peut être utile d'associer l'hormone antidiurétique si elle n'est pas sécrétée dans le sang par l'hypothalamus en l'absence de post-hypophyse.
4. Le choc anaphylactique est une manifestation allergique très grave causée par la libération massive de médiateurs chimiques à la suite de l'exposition à un allergène — par exemple le venin d'abeille — auquel le sujet a été sensibilisé au préalable. Ces médiateurs causent le choc circulatoire (effondrement de la pression artérielle) de deux façons : (1) vasodilatation généralisée par suite du relâchement du muscle lisse des artérioles causant la chute de la résistance vasculaire périphérique et (2) augmentation généralisée de la perméabilité de la paroi des capillaires causant la fuite de plasma vers le liquide interstitiel ce qui diminue le volume sanguin circulant et aggrave la chute de la pression artérielle. De plus ces médiateurs causent une bronchoconstriction sévère ce qui augmente la résistance des voies aériennes et s'oppose au passage de l'air. Ces réponses sont précoces et peuvent être mortelles ; aussi, les sujets se sachant sensibilisés au venin d'abeille doivent avoir à portée de main de l'adrénaline injectable. En causant la vasoconstriction par son effet stimulant des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ -adrénergiques  $\alpha_1$  du muscle lisse des artérioles et la bronchodilatation par son effet sur les récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  du muscle lisse des bronches (cf. p. 191), l'adrénaline combat les manifestations menaçantes de l'anaphylaxie au venin d'abeille. Attendre l'arrivée des secours médicaux peut être fatal.
5. L'infection est une situation stressante qui cause la sécrétion de cortisol et d'adrénaline qui, tous deux, font monter la concentration du glucose dans le sang ce qui peut poser un problème chez un diabétique. L'augmentation excessive du glucose sanguin peut être combattue par l'injection d'insuline, la réduction de l'apport alimentaire de glucides et l'exercice physique. Chez un sujet normal, les effets opposés de l'insuline endogène et des hormones qui s'opposent aux effets de l'insuline suffit à maintenir la concentration du glucose dans le sang pratiquement normale au cours du stress. Ce n'est plus le cas chez le diabétique chez qui l'insuline manque (diabète de type I) ou chez qui il y a insulino-résistance (diabète de type II).

### ■ Fait clinique p. 581

Le nom de « diabète de femme à barbe » est évocateur de l'excès de sécrétion de cortisol et d'androgènes par la corticosurrénale. L'excès de cortisol est à l'origine d'hyperglycémie et de glycosurie. Celle-ci est cause de diurèse osmotique ce qui entraîne la déshydratation et la soif. Ces symptômes — hyperglycémie, glycosurie, polyurie et polydipsie — sont les mêmes que dans le diabète sucré. L'excès d'androgènes chez la femme entraîne des signes de masculinisation comme la poussée de la barbe. La cause la plus probable de l'hypersecretion concomitante de cortisol et d'androgènes est la sécrétion excessive de CRH/ACTH car l'ACTH stimule la sécrétion de ces deux hormones par la corticosurrénale.



**Accommodation** Propriété que possède l'œil d'ajuster la courbure du cristallin de façon que la lumière de sources proches ou lointaines soit focalisée sur la rétine.

**Acétylcholine (ACh)** Neurotransmetteur des neurones préganglionnaires du système nerveux autonome, des nerfs postganglionnaires du parasympathique et des motoneurones.

**Acétylcholinestérase (AChE)** Enzyme situé dans la plaque motrice des fibres du muscle squelettique qui inactive l'acétylcholine.

**Acide** Substance contenant de l'hydrogène et libérant un ion hydrogène libre et un anion en se dissociant.

**Acide désoxyribonucléique (ADN)** Acide nucléique présent dans le noyau toutes les cellules vivantes, porteur de l'information génétique codant la synthèse des protéines et servant de modèle pour la réplication de celle-ci.

**Acide lactique** Produit final de la glycolyse anaérobie formé à partir de l'acide pyruvique.

**Acide ribonucléique (ARN)** Acide nucléique existant sous trois formes (ARN messager, ARN de transfert et ARN ribosomal) qui participent à la transcription des gènes de l'ADN et à la synthèse des protéines.

**Acidose** pH du sang inférieur à 7,35.

**Acidose métabolique** Acidose due à toute cause autre que l'accumulation d'acide carbonique en excès dans l'organisme.

**Acidose respiratoire** Acidose due à la rétention excessive de  $\text{CO}_2$  dans l'organisme du fait de l'hypoventilation.

**ACTH** Voir hormone corticotrope.

**Actine** Une protéine contractile qui est l'ossature des filaments fins des fibres musculaires.

**Activité métabolique** Dépense d'énergie de l'organisme par unité de temps.

**Acuité** Finesse de sensibilité discriminative ; capacité de distinguer deux points de stimulation différents.

**Adaptation** Réduction du potentiel récepteur malgré la persistance du stimuli qui lui a donné naissance.

**Adénosine diphosphate (ADP)** Molécule ayant deux groupes phosphate résultant du clivage de l'ATP générateur d'énergie pour les besoins de la cellule.

**Adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique)** Second messenger intracellulaire produit à partir de l'ATP.

**Adénosine triphosphate (ATP)** La « monnaie d'énergie » commune dans l'organisme consistant en une adénosine liée à trois groupes phosphate ; le clivage de la liaison phosphate terminale à haute énergie fournit l'énergie nécessaire aux activités de la cellule.

**Adénylate cyclase** Enzyme de membrane qui est activé par une protéine G intermédiaire en réponse à la liaison d'un messenger extracellulaire à un récepteur de la membrane et qui, secondairement, active l'AMPc un second messenger intracellulaire.

**ADH** Voir Hormone antidiurétique.

**Adrénaline** Principale hormone sécrétée par la médullo-surrénale, sécrétée dans le sang en réponse à la stimulation sympathique.

**Aérobie** Se dit de toute situation tributaire de l'oxygène.

**Afférence sensorielle** Voie véhiculant

vers le système nerveux central des informations qui aboutissent à une sensation consciente.

**Afférence viscérale** Voie afférente véhiculant vers le système nerveux central des informations en provenance des viscères.

**Albumine** La plus petite et la plus abondante des protéines plasmatiques ; transporteur dans le sang de nombreuses substances non hydrosolubles ; principale responsable de la pression colloïde osmotique du plasma.

**Alcalose** pH supérieur à 7,45.

**Alcalose métabolique** Alcalose due au déficit en acides autres que l'acide carbonique.

**Alcalose respiratoire** Alcalose due à la perte excessive de  $\text{CO}_2$  du fait de l'hyperventilation.

**Aldostérone** Hormone de la cortico-surrénale qui stimule la réabsorption de  $\text{Na}^+$  par le tubule distal et le tube collecteur du néphron au cours de la formation de l'urine.

**Allergie** Acquisition d'une réponse immune spécifique inappropriée contre une substance de l'environnement normalement inoffensive.

**Alvéole** Cul-de-sac terminal des ramifications des voies aériennes où se font les échanges d' $\text{O}_2$  et de  $\text{CO}_2$  entre l'air et le sang.

**Amylase salivaire** Enzyme sécrété par les glandes salivaires qui amorce la digestion des glucides dans la bouche et la poursuit dans l'estomac après déglutition des aliments et de la salive.

**Anabolisme** Synthèse de molécules organiques complexes à partir de petites molécules organiques élémentaires.



d'une fibre de muscle squelettique ou d'un dentrite d'où est libérée l'acétylcholine ou un neurotransmetteur en réponse au potentiel d'action du neurone.

**Bronchioles** Ramifications terminales des voies aériennes.

**Bronchoconstriction** Réduction du calibre des bronches.

**Bronchodilatation** Augmentation du calibre des bronches.

**Bronchopneumopathie chronique obstructive** Groupe de maladies caractérisées par l'augmentation de la résistance des voies aériennes conséquence de la réduction du diamètre des voies aériennes distales et comprenant la bronchite chronique obstructive, l'emphysème et l'asthme dans lequel l'obstruction bronchique a la particularité d'être intermittente et réversible

**Calcitonine** Hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde qui fait baisser la concentration de  $Ca^{2+}$  dans le plasma.

**Calmoduline** Protéine intracellulaire fixant  $Ca^{2+}$  qui, en cas d'activation par  $Ca^{2+}$ , cause un changement de structure et de fonction d'une autre protéine intracellulaire ; particulièrement importante dans le couplage excitation-contraction du muscle lisse.

**Canal** Fin chenal à contenu aqueux traversant la membrane cellulaire formé par des protéines membranaires et très sélectif par lequel passent de petites molécules hydrosolubles comme des ions.

**Canal contrôlé par un médiateur** Canal de la membrane cellulaire dont la porte s'ouvre ou se ferme en réponse à la liaison d'un médiateur chimique à un récepteur qui en fait partie ou lui est étroitement associé

**Canal dépendant des contraintes mécaniques** Canal dont la porte s'ouvre ou se ferme selon les contraintes mécaniques auxquelles est soumise la membrane.

**Canal dépendant du voltage** Canaux dont le portillon s'ouvre ou se ferme en réponse au changement du potentiel de membrane.

**Canaux semi-circulaires** Formations de l'oreille interne dans lesquelles se trouvent les récepteurs de l'équilibre sensibles à l'accélération et à la décélération angulaire de la tête.

**Capacité vitale** Volume maximal d'air qui peut être chassé hors des poumons au cours d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration maximale.

**Capillaires** Les plus petits vaisseaux sanguins dont la paroi est réduite à une couche de cellules endothéliales et qui sont le seul lieu d'échange de matière entre le sang et les tissus.

**Capillaires péritubulaires** Capillaires entourant le tubule du néphron, irriguant le tissu rénal et participant aux échanges entre le plasma et le liquide contenu dans le tubule au cours de la formation de l'urine.

**Capsule de Bowman** Coupe à double paroi située à l'origine du tubule rénal, entourant le glomérule et dans laquelle est recueilli le filtrat glomérulaire en cours de formation.

**Caractères sexuels secondaires** Ensemble des caractéristiques somatiques externes qui ne sont pas directement liées à la fonction reproductrice et sont distinctives du sexe masculin et du sexe féminin.

**Cascade** Séquence ordonnée de réactions chimiques aboutissant à un produit final ; par exemple cascade de la coagulation du sang.

**Catabolisme** Dégradation des grosses molécules organiques riches en énergie en molécules plus simples dans les cellules vivantes.

**Catécholamines** Nom sous lequel on désigne les hormones de la médullo-surrénale.

**Cations** Ions chargés positivement par suite de la perte d'un ou de plusieurs électrons par leur orbitale externe.

**Cavité thoracique** Cavité entourée par la paroi thoracique.

**Cellule** La plus petite structure capable de réaliser les processus vitaux ; unité morphologique et fonctionnelle de tout être vivant.

**Cellule C** Cellule de la thyroïde sécrétant la calcitonine.

**Cellule-cible** Cellule dont un messenger extracellulaire particulier comme une hormone ou un neurotransmetteur influence l'activité.

**Cellule ganglionnaire** Neurone de la couche externe de la rétine dont les axones forment le nerf optique.

**Cellule pariétale** Cellules des glandes gastriques sécrétant l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque.

**Cellule souche pluripotente** Cellule précurseur située dans la moelle osseuse qui se divise continuellement et donne naissance aux différents types de cellules sanguines.

**Cellules alpha ( $\alpha$ )** Cellules endocrines du pancréas qui sécrètent le glucagon.

**Cellules alvéolaires de type I** Cellules épithéliales aplaties formant une seule couche qui constitue la paroi des alvéoles pulmonaires **Cellules alvéolaires de type II.** Cellules de la paroi des alvéoles pulmonaires qui sécrètent le surfactant.

**Cellules bêta ( $\beta$ )** Cellules endocrines du pancréas qui sécrètent l'insuline.

**Cellules folliculaires** 1) de l'ovaire : ensemble constitué par les cellules de la granulosa et de la thèque ; 2) de la thyroïde : cellules endocrines entourant le follicule rempli de colloïde et sécrétant l'hormone thyroïde.

**Cellules de Leydig** Cellules interstitielles du testicule qui sécrètent la testostérone.

**Cellules à mémoire** Lymphocytes B et T produits en réponse à la première rencontre d'un antigène étranger, ne participant pas à la réponse immunitaire correspondante, et restant quiescents mais capables de déclencher une réponse immunitaire précoce et puissante en cas de rencontre ultérieure avec l'antigène.

**Cellules principales** Cellules des glandes de l'estomac sécrétant le pepsinogène.

**Cellules de Sertoli** Cellules des tubes séminifères qui assistent les spermatozoïdes au cours de leur développement.

**Cellules somatiques** Toutes les cellules de l'organisme à l'exception des gamètes.

**Cellules tueuses naturelles** Cellules de type lymphocytaire capables de détruire de façon non spécifique les cellules cancéreuses et les cellules infectées par un virus en lysant leur membrane dès le premier contact avec elles.

**Centre** Un groupement fonctionnel de neurones situé dans le système nerveux central.

**Centre de contrôle cardio-vasculaire** Centre intégrateur situé dans le bulbe rachidien contrôlant le fonctionnement du cœur et des vaisseaux et la pression artérielle.

**Centre d'intégration** Ensemble de neurones traitant l'information afférente et produisant un message efférent correspondant.

**Centre respiratoire bulbaire** Différents amas de corps cellulaires de neurones situés dans le bulbe qui envoient des instructions aux muscles respiratoires et reçoivent et intègrent des informations afférentes sur l'amplitude et l'efficacité de la ventilation pulmonaire.



**Cortex somatosensoriel** Région du cortex du lobe pariétal située juste en arrière du sillon central et où a lieu le traitement initial des informations somesthésiques et proprioceptives.

**Corticosurrénale** Région périphérique des glandes surrénales sécrétant trois catégories d'hormones stéroïdes : glucocorticoides, minéralo-corticoides et androgènes.

**Cortisol** Hormone de la corticosurrénale dont le rôle est important dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides et qui contribue à la résistance de l'organisme au stress.

**Couplage excitation-contraction** Suite ordonnée d'événements reliant l'excitation (potentiel d'action) de la cellule musculaire à sa contraction (glissement des filaments et raccourcissement du sarcomère).

**Cristallin** Élément transparent de l'œil en forme de lentille biconvexe où se produit la réfraction des rayons lumineux et dont la variation de force permet l'accommodation.

**Cycle de l'acide citrique (Cycle de Krebs)** Cycle de réactions chimiques se déroulant dans les mitochondries au cours duquel les produits intermédiaires du clivage des molécules de nutriments sont pris en charge avec production de dioxyde de carbone et les transporteurs d'hydrogène sont préparés à l'entrée dans la chaîne de transport d'électrons productrice d'énergie.

**Cycle cardiaque** Période couvrant une systole et une diastole.

**Cycle menstruel** Modifications cycliques de l'utérus accompagnant les variations hormonales du cycle ovarien.

**Cytoplasme** Partie de l'intérieur de la cellule qui n'est pas occupée par le noyau.

**Cytosol** La partie semi-liquide du cytoplasme qui n'est pas occupée par les organelles.

**Cytosquelette** Ensemble complexe de protéines intracellulaires formant un réseau qui joue le rôle de « squelette et de muscle » de la cellule.

**Débit cardiaque** Débit de sang pompé par chaque ventricule et égal au produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque.

**Débit de filtration glomérulaire** Volume de filtrat glomérulaire formé par unité de temps.

**Déhydroépiandrosterone (DHEA)** L'andro-

gène (hormone masculinisante) sécrété dans les deux sexes par la corticosurrénale.

**Dendrite** Prolongement ramifié du corps cellulaire des neurones qui transmet l'influx nerveux vers le corps cellulaire.

**Dépolarisation** Diminution de l'amplitude du potentiel de membrane qui se rapproche de 0 mV à partir de sa valeur de repos.

**Derme** Couche de tissu conjonctif située sous l'épiderme et contenant les vaisseaux et les nerfs de la peau.

**Desmosome** Jonction adhésive entre deux cellules adjacentes qui ne se touchent pas formée par des filaments unissant les deux membranes cellulaires ; abondant dans les tissus soumis à de fortes contraintes mécaniques.

**Diabète insipide** Affection endocrine caractérisée par le déficit en hormone antidiurétique.

**Diaphragme** Lamelle de muscle squelettique en forme de dôme à centre tendineux qui forme le plancher de la cage thoracique et est le principal muscle inspiratoire.

**Diastole** Phase de relâchement et de remplissage du cœur.

**Diencephale** Partie de l'encéphale constituée du thalamus et de l'hypothalamus.

**Diffusion** Collisions aléatoires et mélange des molécules dans un gaz ou un liquide par suite de leur agitation thermique.

**Diffusion facilitée** Transport passif d'une substance à travers la membrane cellulaire sous l'effet de son gradient de concentration et facilité par un transporteur.

**Diffusion nette** Différence entre la diffusion d'une substance en directions opposées.

**Digestion** Fragmentation des molécules complexes d'aliments en petites molécules absorbables par les enzymes produits par le tube digestif et ses glandes annexes.

**Diploïdie** Assortiment complet de paires de chromosomes (23 paires soit 46 chromosomes dans toutes les cellules somatiques de l'espèce humaine).

**Divergence** Ramifications divergentes d'un neurone qui exerce ainsi son influence sur les nombreuses cellules avec lesquelles il établit des synapses.

**Éjection du lait** Expression du lait produit et stocké dans les alvéoles des glandes mammaires par suite de la contraction des cellules myoépithéliales qui les entourent.

**Électrocardiogramme** Enregistrement de l'activité électrique du cœur transmise à la surface de l'organisme et due à la polarisation et à la dépolarisation du muscle cardiaque.

**Électrolyte** Substance dissoute formant des ions et conduisant l'électricité dans la solution.

**Élément de réponse aux hormones** Région spécifique de l'ADN où se fixe une hormone stéroïde liée à son récepteur nucléaire.

**Embole (embolus)** Caillot libre flottant dans la circulation.

**Emphysème (pulmonaire)** État pathologique du poumon caractérisé par la dilatation et la destruction des bronchioles terminales et de la paroi des alvéoles.

**Endocytose** Internalisation dans la cellule de matériel extracellulaire dans une vésicule intracellulaire formée par une pochette de la membrane cellulaire qui se ferme secondairement par suite du scellement de son collet et qui libère son contenu dans la cellule.

**Endomètre** Muqueuse tapissant la cavité de l'utérus.

**Endothélium** Couche continue d'une seule épaisseur de cellules aplaties tapissant la totalité de l'appareil cardio-vasculaire.

**Entérogastrones** Nom générique des hormones sécrétées par des cellules endocrines de la muqueuse duodénale qui inhibent la sécrétion et la motricité de l'estomac ; on y inclut la sécrétine, la cholécystokinine et le peptide inhibiteur de l'estomac.

**Enzyme** Protéine spécialisée de l'organisme catalysant une réaction chimique particulière dans celui-ci.

**Enzyme protéolytique** Enzyme qui scinde les protéines par hydrolyse des liaisons peptidiques.

**Éosinophiles** Leucocytes polynucléaires jouant un rôle important dans l'allergie et dans la défense non spécifique de l'organisme contre les parasites.

**Épiderme** Couche superficielle de la peau faite de plusieurs couches de cellules épithéliales à kératine dont les plus superficielles sont aplaties et mortes.

**Épithélium** Groupement fonctionnel de cellules spécialisées dans l'échange de matériaux entre les cellules et leur environnement ; tapissant et couvrant la surface du corps et ses cavités et formant des glandes sécrétoires.



mentation du tonus musculaire.

**Hypertrophie** Augmentation de la taille d'un organe due à celle des cellules qui le constituent.

**Hyperventilation** Augmentation de la ventilation pulmonaire excessive par rapport au besoin d'élimination du  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme.

**Hypophyse (glande pituitaire)** Glande endocrine reliée par la tige pituitaire à l'hypothalamus et faite de deux parties, l'hypophyse antérieure et l'hypophyse postérieure.

**Hypophyse antérieure** Partie antérieure de l'hypophyse qui produit, stocke et sécrète six hormones peptidiques : hormone somatotrope, FSH, LH, TSH, ACTH et prolactine.

**Hypophyse postérieure (neurohypophyse)** Portion nerveuse de l'hypophyse qui stocke et libère dans le sang sous l'effet de la stimulation hypothalamique les deux hormones hypothalamiques, ocytocine et hormone antidiurétique.

**Hyposécrétion** Réduction de la sécrétion d'une glande.

**Hypotension** Réduction durable de la pression artérielle en-dessous de sa valeur normale.

**Hypothalamus** Région du diencephale située en dessous du thalamus qui fait la liaison entre le système nerveux et le système endocrine et joue un rôle essentiel dans le contrôle de la stabilité du milieu intérieur notamment celui de l'équilibre hydroélectrique et de la prise d'aliments.

**Hypotonie** 1) Se dit d'une solution dont l'osmolarité est basse par rapport à celle des liquides normaux de l'organisme ; 2) Diminution du tonus musculaire.

**Hypoventilation** Diminution de la ventilation pulmonaire qui devient insuffisante pour l'élimination du  $\text{CO}_2$  produit par le métabolisme et pour la satisfaction du besoin en  $\text{O}_2$ .

**Hypoxie** Manque d'oxygène dans les tissus.

**Îlot de Langerhans** Partie endocrine du pancréas sécrétant l'insuline et le glucagon dans le sang.

**Immunité** Ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre les agents étrangers potentiellement dangereux et les cellules anormales.

**Immunité cellulaire** Immunité spécifique assurée par des lymphocytes T sensibilisés et capables de s'attaquer aux cellules indési-

rables.

**Immunité humorale** Immunité spécifique due à la production d'anticorps par des lymphocytes  $\beta$ .

**Immunoglobuline** Anticorps protéique produit par les lymphocytes B et les plasmocytes et dont il existe plusieurs classes.

**Imperméable** Se dit d'une membrane cellulaire qui ne se laisse pas traverser par une substance particulière.

**Implantation** Enfouissement du blastocyste dans l'endomètre.

**Inflammation** Ensemble de réactions non spécifiques locales innées qui mettent en jeu notamment des neutrophiles et des macrophages ainsi que des manifestations vasculaires locales en réponse à un agresseur étranger ou à une lésion tissulaire.

**Inhibine** 1) Hormone sécrétée par les cellules de Sertoli du testicule ou par le follicule ovarien qui inhibe la sécrétion de FSH ; 2) Nom générique des hormones hypothalamiques qui inhibent la sécrétion d'une hormone particulière de l'hypophyse antérieure.

**Inorganique** Se dit de substances ne contenant pas de carbone, sauf exception, et ne provenant pas d'un organisme vivant.

**Inspiration** Entrée d'air dans les poumons.

**Insuffisance cardiaque** Inaptitude du cœur à fournir un débit cardiaque suffisant à satisfaire les besoins de l'organisme et à éliminer les produits de déchet.

**Insuffisance cardiaque congestive** Inaptitude du cœur à fournir un débit cardiaque suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme avec accumulation de sang dans les veines en amont du cœur défaillant.

**Insuline** Hormone sécrétée par les cellules bêta du pancréas endocrine qui fait baisser le glucose, les acides gras et les acides aminés dans le sang et favorise leur stockage.

**Interféron** Substance chimique libérée par des cellules envahies par un virus et qui est source de résistance non spécifique à l'infection virale en s'opposant transitoirement à la réplication du même et d'autres virus dans d'autres cellules hôtes.

**Interleukine** Nom générique de médiateurs chimiques produits par les macrophages et les lymphocytes et agissant sur d'autres cellules du système immunitaire.

**Interneurone** Neurone entièrement situé à l'intérieur du système nerveux central et important dans l'intégration de réponses du

système nerveux périphérique à des informations venues de la périphérie et dans des phénomènes abstraits associés à la pensée. Se dit aussi d'un neurone dont les prolongements ne dépassent pas une zone particulière.

**Ion** Atome ou molécule ayant perdu ou gagné un ou plusieurs électrons de sorte qu'il (elle) n'est pas électriquement neutre.

**Ion hydrogène ( $\text{H}^+$ )** Ion à charge positive libéré par la dissociation d'un acide en solution ; c'est l'atome d'hydrogène ayant perdu son électron.

**Iris** Muscle lisse pigmenté, circulaire formant la partie colorée de l'œil et qui contrôle le diamètre de la pupille.

**Isotonie** Se dit d'un liquide dont l'osmolarité est celle des liquides de l'organisme normaux.

**Jonction communicante** Jonction mettant en communication deux cellules voisines grâce à des protéines membranaires formant un petit tunnel permettant le passage d'ions et la transmission de l'excitation entre les cellules.

**Jonction neuromusculaire** Synapse formée par les terminaisons axonales d'un motoneurone alpha et la plaque motrice d'une fibre musculaire squelettique.

**Jonction serrée** Jonction quasiment imperméable entre les cellules épithéliales adjacentes unissant leur membrane latérale près de la lumière ; elle s'oppose au passage de substances entre les cellules.

**Lactation** Sécrétion et excrétion du lait par la glande mammaire.

**Larynx** Partie des voies respiratoires située entre le pharynx et la trachée dans laquelle se trouvent les cordes vocales.

**Leucocytes** Cellules blanches du sang qui sont les éléments mobiles de la défense immunitaire de l'organisme.

**Liaison chimique** Force liant des atomes entre eux.

**Libérine (hormone de libération)** Hormone de l'hypothalamus qui stimule la sécrétion de l'hormone correspondante de l'hypophyse antérieure.

**Ligne Z** Disque constitué par des protéines spécifiques du cytosquelette unissant les filaments fins de deux sarcomères contigus.

**Liquide céphalo-rachidien** Liquide qui remplit les ventricules du cerveau et l'entoure ; protège le cerveau et la moelle épinière.



**Liquide extracellulaire** Tous les liquides de l'organisme situés en dehors des cellules ; plasma, liquide interstitiel et liquides trans-cellulaires.

**Liquide interstitiel** Compartiment du liquide extracellulaire situé en dehors des vaisseaux et constituant l'environnement immédiat de toutes les cellules.

**Liquide intracellulaire** Nom générique du milieu liquide contenu dans les cellules.

**Lobe frontal** Lobe situé à la partie supérieure du cerveau, en avant du sillon central intervenant dans la commande du mouvement volontaire, la parole et l'élaboration de la pensée.

**Lobe occipital** Lobe situé à la partie postérieure du cerveau où a lieu le traitement initial des informations visuelles.

**Lobe pariétal** Lobe situé à la partie supérieure et latérale des hémisphères cérébraux en arrière du sillon central dans lequel se trouve le cortex somatosensoriel.

**Lobe temporal** Lobe du cortex cérébral situé latéralement et où se fait le traitement initial des signaux auditifs.

**Loi d'action de masse** Loi permettant de définir l'équilibre d'une réaction chimique réversible en fonction de la concentration des substances participant à la réaction. Celle-ci est poussée dans la direction opposée du côté où la concentration de l'une des substances augmente et se fait vers celui où la concentration baisse.

**Loi de Boyle-Mariotte** À température constante le volume d'un gaz ( $V$ ) est inversement proportionnel à sa pression ( $P$ ) ; le produit  $P \times V$  est constant.

**Loi du cœur de Frank-Starling** Propriété intrinsèque du cœur telle que l'augmentation du retour veineux et du volume télé-diastolique du ventricule entraîne automatiquement l'augmentation de sa contraction et du volume d'éjection systolique de sorte que le cœur pompe normalement autant de sang qu'il en reçoit.

**Loi de la diffusion de Fick** La quantité de substance diffusant à travers une membrane est proportionnelle à la différence de concentration, à la perméabilité de la membrane pour la substance, à la surface de la membrane et inversement proportionnelle au poids moléculaire de la substance et à la distance de diffusion (épaisseur de la membrane).

**Loi du tout ou rien** Le fait d'une membrane

de cellule excitable qui soit répond par un potentiel d'action qui se propage à toute la membrane sans décroître, soit ne répond pas du tout.

**Longueur optimale (d'une fibre musculaire)** Longueur de la fibre, avant la contraction, à partir de laquelle la force produite par une contraction tétanique est maximale.

**Lutéinisation** Formation dans l'ovaire du corps jaune après l'ovulation.

**Lymphhe** Liquide interstitiel capté par les capillaires lymphatiques et retournant dans le système veineux en passant à travers les ganglions lymphatiques.

**Lymphocyte** Cellules blanches participant à des mécanismes de défense immunitaire envers des cibles contre lesquelles ils sont spécifiquement programmés.

**Lymphocytes B** Lymphocytes producteurs d'anticorps et responsables de l'immunité humorale.

**Lymphocytes T** Leucocytes spécialisés dans l'immunité cellulaire dirigée contre des cibles auxquelles ils ont été sensibilisés par une rencontre préalable ; voir aussi *Lymphocytes T auxiliaires*, *Lymphocytes T cytotoxiques*.

**Lymphocyte T auxiliaire** Lymphocyte stimulant d'autres cellules immunitaires.

**Lymphocytes T cytotoxiques** Population de lymphocytes T qui détruisent directement les cellules portant des antigènes étrangers par exemple les cellules infectées par un virus ou les cellules cancéreuses.

**Lysosome** Organite entouré de membrane contenant de puissants enzymes hydrolytiques qui détruisent les matériaux indésirables dans la cellule comme les substances étrangères et les débris cellulaires internalisés.

**Macrophages** Grosses cellules phagocytaires résidant dans les tissus.

**Maladie coronaire** Plaques athéromateuses des artères coronaires rétrécissant leur calibre et pouvant être cause d'apport insuffisant de sang au muscle cardiaque.

**Mastocytes** Cellules situées dans le tissu conjonctif, produisant, stockant et sécrétant de nombreux médiateurs dont l'histamine, participant à la réponse allergique.

**Matrice extracellulaire** Réseau complexe de protéines fibreuses dans le gel de substance fondamentale sécrétées par les cellules locales.

**Mécanorécepteur** Récepteur sensible aux contraintes mécaniques comme l'étirement ou la flexion.

**Médiateur chimique** Molécule sécrétée par une cellule et influençant le fonctionnement d'autres cellules.

**Médullaire rénale** Zone centrale du rein faite de pyramides d'aspect strié contenant les anses de Henlé.

**Médullosurrénale** Région centrale des glandes surrénales ; glande endocrine homologue d'un ganglion sympathique et sécrétant les hormones adrénaline et noradrénaline ; ayant un rôle important dans la préparation de la réponse de l'organisme à la fuite ou à la lutte et dans la régulation de la pression artérielle.

**Méiose** Division cellulaire durant laquelle la réplication des chromosomes est suivie de deux divisions du noyau de sorte que les quatre cellules filles contiennent seulement la moitié de l'ensemble des chromosomes ; la méiose est l'étape caractéristique de la formation des gamètes.

**Membrane basilaire** Membrane formant le plancher du compartiment moyen de la cochlée et portant l'organe de Corti, récepteur de l'audition.

**Membrane cellulaire (plasmique)** Double couche de lipides parsemée de protéines qui entoure la cellule et la sépare de son environnement immédiat.

**Membrane postsynaptique** Région de la membrane d'une cellule postsynaptique séparée par la fente synaptique des terminaisons axonales du neurone présynaptique et porteuses de récepteurs du neurotransmetteur de celui-ci.

**Menstrues (Règles)** Phase du cycle menstruel caractérisée par la desquamation des débris de l'endomètre et l'écoulement sanglant vaginal.

**Métabolisme de base** Quantité minimale d'énergie consommée par l'organisme au repos ; correspond à la « vitesse de croisière » de l'organisme.

**Métabolisme intermédiaire** Ensemble des réactions chimiques intracellulaires portant sur la dégradation, la synthèse et la transformation de molécules de nutriments ; aussi appelé métabolisme énergétique.

**Micelle** Particule de petite taille hydrosoluble faite de sels biliaires, de lécitines et de cholestérol ayant une enveloppe hydrosoluble et un intérieur liposoluble et transpor-



**Parathyroïde** Quatre petites glandes endocrines situées à la face postérieure des lobes latéraux de la glande thyroïde et sécrétant l'hormone parathyroïde.

**Parturition** Accouchement.

**Pathogène** Se dit d'un microorganisme capable de causer une maladie comme un virus ou un microbe.

**Pepsine** Enzyme sécrété sous la forme inactive de pepsinogène par les cellules principales des glandes de l'estomac qui, une fois activé, commence la digestion des protéines.

**Peptide natriurétique auriculaire (ANP)** Hormone sécrétée par des cellules spécialisées de l'oreille et favorisant l'élimination urinaire de  $\text{Na}^+$ .

**Perception** Représentation consciente du monde extérieur créée dans le cerveau à partir des informations venues des récepteurs sensoriels.

**Période réfractaire** Période pendant laquelle une membrane qui vient d'être activée ne répond pas à un nouveau stimuli et empêchant la propagation rétrograde du potentiel d'action vers la région qu'il vient de franchir ce qui assure la transmission à sens unique du potentiel d'action l'éloignant ainsi de son point de départ.

**Péristaltisme** Contraction annulaire du muscle lisse circulaire de la paroi d'un organe creux qui se déplace progressivement vers l'aval en poussant devant elle le contenu.

**Permissivité** Propriété d'un médiateur chimique, hormone par exemple, dont la présence à la concentration appropriée permet la pleine action d'un autre médiateur, autre hormone par exemple.

**Peroxisome** Organite sacculaire entouré d'une membrane contenant de puissants enzymes oxydants qui détoxifient des produits de déchet ou des substances étrangères ayant pénétré dans la cellule.

**pH** Logarithme à base 10 de l'inverse de la concentration en ion hydrogène ( $\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+]$  ou  $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ ).

**Phagocytose** Variété d'endocytose caractérisée par le fait que de grosses particules multimoléculaires sont englobées dans la cellule.

**Pharynx** Fond de la gorge et carrefour des voies aérienne et digestive.

**Phase folliculaire** Phase du cycle ovarien durant laquelle se développe le follicule ovarien et qui se termine à l'ovulation.

**Phase lutéale** Phase du cycle ovarien dominée par la présence du corps jaune.

**Phase sécrétoire** Phase du cycle menstruel caractérisée par le développement d'une riche muqueuse utérine capable d'entretenir l'œuf fécondé.

**Phosphorylation** Addition d'un groupe phosphate à une molécule.

**Phosphorylation oxydative** Série entière de réactions biochimiques qui utilisent l'oxygène pour extraire l'énergie des nutriments et la transformer en ATP avec production d' $\text{H}_2\text{O}$  et de  $\text{CO}_2$  au cours du processus.

**Photorécepteur** Récepteur de la rétine sensible à la lumière.

**Phototransduction** Mécanisme par lequel un stimuli lumineux est converti en activité électrique par les cônes et les bâtonnets de la rétine.

**Physiologie** Science qui étudie le fonctionnement de l'organisme.

**Physiologie de l'exercice** Étude des réponses de l'organisme à un exercice unique et de son adaptation sous l'effet de d'exercices répétés régulièrement.

**Physiopathologie** Anomalies de fonctionnement de l'organisme ou d'un organe causées par une maladie.

**Pic de LH** Brusque augmentation de la concentration de LH (hormone lutéinisante) dans le sang au milieu du cycle ovarien responsable de l'ovulation.

**Pinocytose** Variété d'endocytose caractérisée par l'internalisation de liquide dans la cellule.

**Placenta** Organe siège des échanges entre le sang maternel et le sang fœtal et de la production d'hormones nécessaires à la poursuite de la grossesse.

**Plaque motrice** Portion spécialisée de la membrane des fibres musculaires squelettiques, située en regard des boutons terminaux du motoneurone et siège des récepteurs de l'acétylcholine libérée par ceux-ci.

**Plaquette** Petit fragment cellulaire présent dans le sang et jouant un rôle important dans le début de l'hémostase en formant le clou plaquettaire à l'endroit d'une lésion vasculaire.

**Plasma** Partie liquide du sang.

**Plasticité cérébrale** Capacité de certaines régions du cerveau de prendre en charge de

nouvelles fonctions en réponse à un besoin.

**Plèvre** Cavité fermée comportant deux feuillets accolés séparant chaque poumon de la cage thoracique.

**Plexus nerveux intrinsèque** Réseau de neurones situé dans la paroi du tube digestif.

**Pneumogastrique** Dixième paire des nerfs crâniens qui est le principal nerf du contingent céphalique du parasymphatique ; aussi appelé nerf vague.

**Polyglobulie** Augmentation excessive du nombre de globules rouges et de l'hématocrite.

**Polysaccharides** Glucides complexes faits de chaînes de nombreux glucides simples, glucose par exemple.

**Pompe  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$**  Protéine membranaire assurant le transport actif du  $\text{Na}^+$  hors de la cellule et l'entrée de  $\text{K}^+$  dans celle-ci.

**Pont d'union** Tête globulaire des molécules de myosine en saillie autour du filament épais dont la liaison cyclique à l'actine entraine le glissement des filaments et la production de force et de raccourcissement.

**Potentiel d'équilibre** Potentiel de membrane existant quand le gradient de concentration et le gradient électrique de sens opposé pour un ion donné s'équilibrent de sorte qu'il n'y a plus de transfert net de celui-ci à travers la membrane.

**Potentiel graduel** Modification locale et de courte durée du potentiel de membrane dont l'importance est fonction de l'intensité du stimuli ; signal à courte portée dans les cellules excitables.

**Potentiel de membrane** Différence de potentiel due à la séparation de charges par la membrane cellulaire telle qu'il y ait un léger excès de charges négatives alignées à sa face interne et de charges positives à l'extérieur.

**Potentiel de plaque** Potentiel graduel de la membrane postsynaptique d'une jonction neuromusculaire produit par la liaison d'acétylcholine.

**Potentiel postsynaptique excitateur (PPSE)** Faible dépolarisation de la membrane postsynaptique par suite de la liaison d'un neurotransmetteur rapprochant du seuil le potentiel de membrane.

**Potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI)** Faible hyperpolarisation de la membrane post-synaptique par suite de la liaison d'un neurotransmetteur éloignant du seuil le potentiel de membrane.



alvéoles pulmonaires.

**Tension de surface** Force développée à l'interface air-liquide résultant de la plus grande attraction des molécules d'eau entre elles qu'entre celles-ci et l'air au-dessus de la surface ; cette force tend à réduire la surface du liquide et s'oppose à son étalement.

**Terminaison de l'axone** Ramifications terminales de l'axone libérant un neurotransmetteur qui influence le fonctionnement des cellules-cibles qui forment une synapse avec elles.

**Testostérone** Hormone stéroïde mâle sécrétée par les cellules de Leydig du testicule.

**Tétanos musculaire** Contraction maximale d'un muscle stimulé à une fréquence si rapide qu'il n'a pas le temps de se relâcher entre les stimuli.

**Thalamus** Gros noyau gris, pair, situé au centre du cerveau où a lieu l'intégration synaptique et le traitement préliminaire de tous les messages sensoriels destinés au cerveau.

**Thèque** Couche de cellules conjonctives différenciées entourant le follicule ovarien en cours de maturation.

**Thermorécepteur** Récepteur sensoriel sensible au chaud ou au froid.

**Thrombus** Caillot anormal attaché à la paroi d'un vaisseau sanguin.

**Thymus** Organe lymphoïde situé à la partie haute et médiane de la cage thoracique qui assure le développement des lymphocytes T et produit la thymosine, une hormone qui entretient les lignées de lymphocyte T.

**Thyroglobuline** Grosse molécule complexe dans laquelle ont lieu toutes les étapes de la synthèse et du stockage des hormones thyroïdes.

**Thyroïde** Glande endocrine bilobée située au devant de la trachée et qui produit les hormones thyroïdes, triiodothyronine et tyroxine qui contrôlent l'activité métabolique globale, ainsi que la calcitonine qui contribue à l'équilibre du calcium.

**Thyroxine ( $T_4$ )** La plus abondante des hormones sécrétées par la thyroïde ; rôle important dans le contrôle de l'activité métabolique globale ; aussi appelée tétraiodothyronine ou  $T_4$ .

**Tissu** 1) Ensemble de cellules de même nature concourant à la même fonction par exemple les cellules nerveuses formant le tissu nerveux ; 2) Ensemble de cellules

variées et de constituants extracellulaires formant un organe particulier, par exemple le tissu pulmonaire.

**Tissu adipeux** Tissu spécialisé dans le stockage de triglycérides et situé essentiellement dans le tissu sous-cutané (hypoderme).

**Tissu conjonctif** Tissu de soutien très répandu dans l'organisme fait de matériel extracellulaire abondant et de peu de cellules sécrétant celui-ci qui relie ; soutient et solidarise des régions de l'organisme.

**Tissu excitable** Tissu produisant des signaux électriques quand il est excité ; en font partie les tissus nerveux et musculaires.

**Tissu lymphoïde** Tissus dans lesquels sont stockés et produits les lymphocytes tels que les ganglions lymphatiques, les végétations adénoïdes.

**Tissu musculaire** Ensemble des cellules spécialisées dans la contraction et la production de force.

**Tonus** Activité permanente de base d'un système ou d'un organe, par exemple tonus musculaire, tonus sympathique, tonus vasculaire.

**Trachée** Voie aérienne de conduction allant du pharynx à sa division en deux bronches souches droite et gauche destinées à chacun des poumons.

**Tractus reproducteur** Ensemble de conduits spécialisés dans l'hébergement et le transport des gamètes après qu'ils aient été produits.

**Transduction** Conversion d'un stimulus en potentiel d'action au niveau d'un récepteur.

**Transport actif** Passage d'une substance à travers une membrane contre sa différence de concentration à l'aide d'un transporteur et au prix d'une dépense d'énergie.

**Transport actif secondaire** Mécanisme de transport dans lequel le transporteur d'une substance particulière, le glucose ou un acide aminé par exemple, utilise le gradient de concentration du  $Na^+$  établi par une pompe qui consomme de l'énergie pour transporter la substance contre une différence de concentration sans que de l'énergie soit dépensée pour le transport lui-même.

**Transport tubulaire maximal ( $T_m$ )** Quantité maximale d'une substance qui peut être transportée par les cellules du tubule rénal en un temps donné.

**Transport transépithélial** Ensemble des étapes du transport d'une substance à travers un épithélium par exemple de la lumière du

tubule rénal ou du tube digestif vers le sang.

**Transport vésiculaire** Transport de grosses molécules ou de matériaux multimoléculaires contenus dans des vésicules vers l'extérieur ou l'intérieur de la cellule lors de l'exocytose ou de l'endocytose, respectivement.

**Transporteur** Protéine de membrane qui change de conformation de façon réversible de sorte que le site de liaison spécifique est exposé en alternance à chaque face de la membrane et qui est capable de se lier et de faire traverser la membrane à une substance incapable de le faire par elle-même.

**Travail externe** Travail effectué par l'organisme pour se mouvoir ou déplacer un objet grâce à l'action des muscles squelettiques au prix d'une dépense d'énergie.

**Travail interne** Ensemble des phénomènes biologiques consommateurs d'énergie qui ont lieu dans l'organisme et ne produisent pas de travail sur l'environnement.

**Triglycéride** Graisse neutre faite d'une molécule de glycérol à laquelle sont attachés trois acides gras.

**Triiodothyronine ( $T_3$ )** La plus active des hormones thyroïdes sécrétée directement par les cellules folliculaires de la glande thyroïde ; rôle important dans le contrôle de l'activité métabolique globale.

**Tronc cérébral** Structure composée des pédoncules cérébraux, de la protubérance et du bulbe rachidien, en continuité avec la moelle épinière, ayant un rôle de liaison et d'intégration entre celle-ci et les centres cérébraux supérieurs, contrôlant de nombreux processus vitaux comme la respiration, la circulation et la digestion et contenant des centres contrôlant de nombreuses fonctions vitales, les noyaux des nerfs crâniens et les voies ascendantes et descendantes reliant les centres supérieurs et inférieurs du système nerveux central.

**Trophoblaste** Couche externe des cellules du blastocyste responsable de l'implantation de l'œuf et du développement de la partie fœtale du placenta.

**Tropomyosine** Une des protéines régulatrices des filaments fins du muscle strié.

**Troponine** Une des protéines régulatrices associée à l'actine dans les filaments fins du muscle strié.

**TSH** voir hormone thyroïdienne.

**Tube collecteur** Portion terminale du néphron débouchant dans le bassin du rein.



Cette page constitue une extension de la page de copyright. L'éditeur a essayé de toucher tous les ayants droit au copyright des illustrations reproduites dans cet ouvrage. Il y est parvenu dans la plupart des cas. Les ayants droit qui constateraient que des illustrations ont été reproduites à leur insu sont priés de prendre contact avec l'éditeur. Nos remerciements vont aux auteurs suivants, aux éditeurs et agents pour leur accord d'utilisation du matériel indiqué.

## Illustrations

**Chapitre 1.** 6 Adapté de Cecie Starr et Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, Eighth Edition, Fig. 33.11, p. 552–553. Copyright © 1998 Wadsworth Publishing Company.

**Chapitre 3.** 44 Adapté de Cecie Starr et Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, Eighth Edition, Fig. 4-2c, p. 56. Copyright © 1998 Wadsworth Publishing Company.

**Chapitre 4.** 101 Adapté avec la permission de George A. Hedge, Howard D. Colby, et Robert L. Goodman, *Clinical Endocrine Physiology* (Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1987), Figure 1-9, p. 20.

**Chapitre 6.** 173 Adapté de Cecie Starr et Ralph Taggart, *Biology: The Unity and Diversity of Life*, Eighth Edition, Fig. 36.10b, p. 595. Copyright © 1998 Wadsworth Publishing Company.

**Chapitre 10.** 302 Adapté de *Physiology of the Heart and Circulation*, Fourth Edition, by R. C. Little et W. C. Little. Copyright © 1989 Year Book Medical Publishers, Inc. Reproduite avec la permission de l'auteur et Mosby-Yearbook, Inc.

**Chapitre 11.** 335, 348 © Dana Burns-Pizer. Used with permission.

**Chapitre 13.** 407 Adapté de Ann Atalheim-Smith et Greg K. Fitch, *Understanding Human Anatomy and Physiology*, Fig 23.4, p. 888. Copyright © 1993 West Publishing Company.

**Chapitre 17.** 531 Adapté de *Clinical Endocrine Physiology*, by George A. Hedge, Howard D. Colby, and Robert L. Goodman, Figure 1-13, p. 28, ©1987, with permission from Elsevier.

**Chapitre 18.** 618 Adapté de Cecie Starr, *Biology: Concepts and Applications*, Fourth Edition, Fig 38.25, p. 655. Copyright © 2000 Brooks/Cole.

## Photos

**Chapitre 2.** 22 Fig. 2-2: (a–b, au fond) Don W. Fawcett/Visuals Unlimited. 23 Fig. 2-4: David M. Phillips/Visuals Unlimited. 24 Fig. 2-5: (b) Dr. Birgit Satir, Albert Einstein College of Medicine. 24 Fig. 2-6: (droit) Don W. Fawcett/Photo Researchers, Inc. 25 Fig. 2-7: (a) Don W. Fawcett/Photo Researchers, Inc. 26 Fig. 2-8: (b) Bill Longcore/Photo Researchers, Inc. 33 Fig. 2-14: (c) Dr. Leonard H. Rome/UCLA School of Medicine. 34 Fig. 2-15: (a, b) Elizabeth R. Walker, Ph.D., Department of Anatomy, School of Medicine, West Virginia University and Dennis O. Overman, Ph.D., Department of Anatomy, School of Medicine, West Virginia. 36 Fig. 2-17: PIR-CNRI/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. 36 Fig. 2-18: M. Abbey/Visuals Unlimited. 37 Fig. 2-19: Reproduit de : R. G. Kessel and R. H. Kardon, *Tissues and Organs: A Text Atlas of Scanning Electron Microscopy*, W. H. Freeman, 1979, all rights reserved.

**Chapitre 3.** 44 Fig. 3-1: Don W. Fawcett/Visuals Unlimited.

**Chapitre 4.** 79 Fig. 4-9: (b) David M. Phillips/Visuals Unlimited. 84

Fig. 4-13: (c) C. Raines/Visuals Unlimited. 86 Fig. 4-14: (b) E. R. Lewis, T. E. Everhart, and Y. Y. Zevi, University of California/Visuals Unlimited.

**Chapitre 5.** 112 Fig. 5-4: Nancy Kedersha, Ph.D., Research Scientist-Cell Biology, Harvard Medical School. 115 Fig. 5-5: (a, b) © Mark Nielsen. 118 Fig. 5-7: (b) Courtesy Washington University School of Medicine, St. Louis. 124 Fig. 5-12: (a, b) © Mark Nielsen.

**Chapitre 6.** 154 Fig. 6-11: (b) Bill Beatty/Visuals Unlimited. 156 Fig. 6-15: (b) Patricia N. Farnsworth, Ph.D. Professor of Physiology and Ophthalmology, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School. 159 Fig. 6-18: A. L. Blum/Visuals Unlimited. 172 Fig. 6-32: (a, b) R. S. Preston and J. E. Hawkins, Kresge Hearing Institute, University of Michigan. 173 Fig. 6-33: (c) Dean Hillman, Ph.D., Professor of Otolaryngology, Physiology and Neuroscience: New York University Medical School.

**Chapitre 7.** 195 Fig. 7-5: Eric Grave/Photo Researchers, Inc.

**Chapitre 8.** 206 Fig. 8-3: (a) Reproduite avec la permission de Sydney Schochet Jr., M.D., Professor, Department of Pathology, School of Medicine, West Virginia University; *Diagnostic Pathology of Skeletal Muscle and Nerve* (Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1986, Figure 1-13); (b) M. Abbey/Science Source/Photo Researchers, Inc. 230 Fig. 8-21: (a) Dr. Brian Eyde/Science Source/Photo Researchers, Inc.; (b) Dr. Brenda Russell, Professor of Physiology, University of Illinois.

**Chapitre 9.** 246 Fig. 9-5: John Cunningham/Visuals Unlimited. 266 Fig. 9-25: (b) Sloop-Ober/Visuals Unlimited. 267 Fig. 9-26: (c) Copyright Boehringer



Ingelheim International GmbH, photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB.

**Chapitre 10.** 284 Fig. 10-9: (a) Fawcett-Uehara-Suyama/ Science Source/Photo Researchers, Inc. 291 Fig. 10-13: From *Behold Man* (Boston, Little, Brown and Company, 1974: 63). Photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB. 298 Fig. 10-22: Fred Marsik/Visuals Unlimited.

**Chapitre 11.** 317 Fig. 11-2: David M. Phillips/Visuals Unlimited. 320 Fig. 11-5: Stanley Fletcher/Visuals Unlimited. 321 Fig. 11-6: Carolina Biological/Visuals Unlimited. 323 Fig. 11-8: Copyright Boehringer Ingelheim International GmbH, photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB. 327 Fig. 11-11: (from left to right) © Cabisco/Visuals Unlimited; © Science VU/Visuals Unlimited; © Stanley Fletcher/Visuals Unlimited; © Stanley Fletcher/Visuals Unlimited; From *A Color Atlas and Instruction Manual of Peripheral Blood Cell Morphology* by Barbara O'Connor (Baltimore, M.D., Williams & Wilkins Co., 1984). Reprinted with permission of the author and publisher; © Biophoto Associates/Photo Researchers, Inc.; From Barbara O'Connor, *A Color Atlas and Instruction Manual of Peripheral Blood Cell Morphology* (Baltimore, MD: Williams & Wilkins Co., 1984). Reprinted with permission of the author and publisher. 337 Fig. 11-20: (a, b) Contributed by Dr. Dorothea Zucker-

Franklin, New York University Medical Center. 347 Fig. 11-27: Copyright Boehringer Ingelheim International GmbH, photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB. 352 Fig. 11-30: Copyright Boehringer Ingelheim International GmbH, photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB.

**Chapitre 12.** 368 (b) Don W. Fawcett/Visuals Unlimited. 380 Fig. 12-16: (a, b) SIU/Visuals Unlimited. 386 Fig. 12-21: (a) Michael Gabridge/Visuals Unlimited; (b) © M. Moore/Visuals Unlimited. 394 F. Westnorland/Photo Researchers, Inc. 395 Dave B. Fleetman/Visuals Unlimited.

**Chapitre 13.** 409 Fig. 13-3: Richard G. Kessel/Visuals Unlimited. 411 Fig. 13-6: E. Spinelli, Don W. Fawcett/Visuals Unlimited.

**Chapitre 15.** 485 A. B. Dowsett/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. 497 Fig. 15-21: Michael C. Webb/Visuals Unlimited. 498 Fig. 15-22: (a, b) Thomas W. Sheehy, M.D.; Robert L. Slaughter, M.D.: *The Malabsorption Syndrome* by Medcom, Inc. Reproduced by permission of Medcom, Inc.

**Chapitre 17.** 546 Fig. 17-11: Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. 546 Fig. 17-12: (all) © Dean Warchak @ [www.acromegalysupport.com](http://www.acromegalysupport.com). 548 Fig. 17-13: (b) Elizabeth R. Walker, Ph.D., Associate Professor, Department of Anatomy, School of Medicine, West Virginia University; and

Dennis O. Overman, Ph.D. Associate Professor, Department of Anatomy, School of Medicine, West Virginia University. 552 Fig. 17-17, Fig. 17-18: © Lester V. Bergmann and Associates, Inc. 557 Fig. 17-21: (a, b) From Zitelli, et al.; *ATLAS of PEDIATRIC PHYSICAL DIAGNOSIS*, 4/ed, © 2002 Mosby. 574 Fig. 17-28: (both) D. P. Motta, Department of Anatomy, University of "La Sapienza" Rome/SPL/Photo Researchers, Inc.

**Chapitre 18.** 590 Fig. 18-4: (b) Michael C. Webb/Visuals Unlimited; (c) Secchi-Lecaque/CNR/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. 593 Fig. 18-6: (a) David M. Phillips/Visuals Unlimited. 605 Fig. 18-11: Dr. P. Bagavandoss, Department of Biological Sciences, Kent State University/Photo Researchers, Inc. 612 Fig. 18-17: © David Scharf. 612 Fig. 18-18: (b) Photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB, *A Child is Born*. Copyright © 1966, 1977 Dell Publishing Company, Inc. 614 Fig. 18-20: Photo Lennart Nilsson/Bonnier Alba AB, *A Child is Born*. Copyright © 1966, 1977 Dell Publishing Company, Inc.

**Appendice C.** A-30 Fig. C-11: From Christine J. Harrison et al.: *Cytogenetics and Cell Genetics*, 35:21-27 (1983). Figure 3B, Reprinted with permission from Dr. Christine J. Harrison and S. Karger AG, Basel.



## A

- A<sup>+</sup>, [61](#). Voir Potentiel de membrane
- ABO, Voir Groupes sanguins, [341–343](#)
- Absorption, [267](#)
- Accepteurs des marqueurs d'accostage, [24](#), [46](#)
- Accident transfusionnel, [341–343](#)
- Accident vasculaire cérébral, [114](#)
  - diabète sucré et, [569](#)
  - effet sur la voie de la douleur, [150](#)
  - hypertension anet, [307](#)
  - microglie, rôle dans l', [113](#)
  - obésité androïde et, [517](#)
- Acclimatation, [394](#), [449](#)
- Accommodation par le cristallin, [155–158](#)
- Accouchement, [584](#)
  - déclenchement, [621](#)
  - délivrance, [622–623](#)
  - et niveau des oestrogènes, [620](#)
  - facteurs déclenchants, [620–621](#)
  - œstrogènes de l'environnement et sexe à la naissance, [600](#)
  - préparation à, [619–620](#)
  - progression de l', [621](#)
  - prostaglandines pendant le travail, [596](#)
  - réroaction positive au cours de l', [14](#), [622–623](#)
  - rôle de l'ocytocine, [620](#)
  - rôle de la libérine de l'hormone corticotrope (CRH), [620](#)
  - Stades du travail, [622–623](#)
- ACE Voir Enzyme de conversion de l'angiotensine
- Acétyl CoA, [27–29](#)
- Acétylcholine (ACh), [88](#)
  - arrêt de l'activité par l'acétylcholinestérase, [195](#), [197](#)
  - des glandes de l'estomac, [482](#)
  - et contraction musculaire, [209](#)
  - et curare, [197–198](#)
  - et myasthénie, [198](#)
  - et organophosphates, [198](#)
  - et toxine botulique, [197](#)
  - fibres postganglionnaires parasympathiques cholinergiques, [186](#)
  - neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire, [193](#), [195](#)
  - phase céphalique de la sécrétion gastrique, [483](#)
  - potentiel de la plaque motrice, [195](#)
  - récepteurs cholinergiques, [191](#)
  - spécificité, [103](#)
- Acétylcholinestérase (AChE), [195](#), [197](#)
  - et organophosphates, [198](#)
- Acide chlorhydrique(HCl), [454](#)
  - activation du pepsinogène, [481](#)
  - comme exemple d'acide fort, [454](#)
  - dans la sécrétion de l'estomac, [475](#)
  - phase céphalique de la sécrétion de l'estomac, [483](#)
  - rôle dans la digestion, [481](#)
  - sécrétion par les cellules pariétales, [481](#)
- Acide acétique et cycle de l'acide citrique, [27](#)
- Acide acétylsalicylique. Voir Aspirine
- Acide arachidonique, [595](#). Voir, leucotriènes, Prostaglandines
- Acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), [391](#)
  - comme acide faible, [454](#)
  - et hémoglobine, [318](#)
  - et ion hydrogène (H<sup>+</sup>), [456](#)
  - tampon bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) : acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), [457](#), [A-31–A-32](#)
- Acide carboxylique, [A-13](#)
- Acide désoxyribonucléique, Voir ADN
- Acide folique, [269](#)
- Acide lactique
  - et courbatures, [220](#)
  - glycolyse et, [30](#), [220](#)
  - production, [456](#)
- Acide para-aminohippurique (PAH), [425](#)
- Acide pyruvique
  - au cours de la glycolyse, [27](#), [220](#)
- Acide ribonucléique, Voir ARN
- Acide, [A-11](#)
  - donneurs de protons, [A-11](#)
- Acides aminés, [A-14–A-15](#)
  - catabolisme, [562](#)
  - dans le plasma, [316](#)
  - de la titine, [204](#)
  - digestion, [466](#)
  - et énergie, [31](#)
  - et sécrétion d'hormone somatotrope, [545](#)
  - glucose, conversion en, [563](#)
  - matériau de construction des protéines, [466](#), [A-8](#), [A-22–A-24](#)
  - réabsorption tubulaire des, [419](#)
  - résultat absorbable de la digestion des protéines, [466](#), [499](#)
  - saveur d'umami, [177](#)
  - stockage sous forme d'acides gras, [563](#)
- Acides gras, [466](#), [A-11](#)
  - conversion du glucose en, [562](#)
  - dans les triglycerides, [466](#), [487](#), [563](#)
  - effets de l'hormone somatotrope, [543](#), [545](#)
  - et glucagon, [571](#)
  - et insuline, [565–566](#)
  - non saturés, [A-11](#)
    - forme absorbable des lipides, [466](#), [487](#)
  - saturés, [A-11](#)
- Acides nucléiques, [A-15–A-16](#)
- Acides, [453–454](#), [A-9](#). Voir Equilibre acido-basique
  - acides forts et faibles, [454](#)
  - acides nucléiques, [A-15–A-16](#)
  - constantes de dissociation, [A-29](#)
  - effet sur l'évacuation de l'estomac, [478–479](#)
  - et saturation de l'hémoglobine (%Hb), [390](#)
- Acidose de l'insuffisance rénale, [460](#)
- Acidose métabolique, [434](#), [460](#), [567](#), [A-35–A-36](#)
- Acidose respiratoire, [393](#), [460](#), [A-34](#)
- Acidose, [455](#)
  - acidose métabolique, [460](#), [A-35–A-36](#)
  - acidose respiratoire, [460](#), [A-34](#)
  - compensation respiratoire, [458](#)
  - et diabète sucré, [567](#)
  - et reins, [A-33](#)
  - sécrétion d'ammoniac (NH<sub>3</sub>), [460](#)
- Acinus Voir Pancréas
- Acromégalie, [546](#)
- Acrosome, Voir spermatozoïdes



- ACTH (hormone (adréno)corticotrope), [533](#), [554](#)  
effets primaires, [538](#)  
sécrétion du cortisol, [555](#)  
système CRH-ACTH-cortisol, [540-542](#)
- Actine, [36](#)  
des filaments fins, [206-207](#)  
du muscle lisse, [228](#)  
du muscle squelettique, [204](#)  
et testostérone, [223](#)  
molécule d', [206](#)  
rigidité cadavérique, [211-212](#)
- Activateur tissulaire du plasminogène (tPA), [325](#)
- Activité métabolique, [512-514](#) Voir Métabolisme de base
- Activité tonique  
dans le système nerveux autonome, [187](#)  
des artérioles, [284](#)
- Acuité  
des cônes, [160](#)  
et taille du champ récepteur, [148-149](#)
- Acupuncture  
analgésie, [150](#), [151](#)  
et endorphine, [151](#)
- Adaptation  
à l'obscurité, [161-162](#)  
des fibres musculaires, [221-222](#)  
des récepteurs à la stimulation, [148](#)  
du système de l'olfaction, [179](#)
- Addiction, [91](#)  
aux stéroïdes, [222](#)
- Adénine de l'ADN(acide désoxyribonucléique), [A-17](#)
- Adénohypophyse, [537](#) Voir Hypophyse
- Adénosine et liaison-phosphate à fort contenu énergétique, [A-16](#)
- Adénylate cyclase, [98-99](#)
- Adipocytes, [514](#)  
cytosol comme site de stockage, [33](#)  
effets du système nerveux autonome, [189](#)  
et obésité, [516](#)  
sécrétion de leptine, [514](#)  
sécrétion de résistine, [568](#)
- ADN (acide désoxyribonucléique), [2](#), [20](#), [A-15-A-16](#)  
appariement des bases, [A-18-A-19](#), [A-21](#)  
compactage dans les chromosomes, [A-17-A-18](#)  
division cellulaire, [A-25-A-28](#)  
et gènes, [A-17](#), [A-24-A-25](#)  
liaison des hormones lipophiles, [100-102](#)  
mutation ponctuelle d'un gène, [A-28](#)  
niveaux d'organisation, [A-20](#)  
réplication, [A-18-A-19](#)  
rôles, [A-17](#)  
structure, [A-17](#)  
traduction, [A-21](#)  
transcription, [A-19-A-21](#)  
triplet, code génétique, [A-22](#)
- Adolescence, [589](#) Voir Puberté  
anorexie nerveuse, [517](#)  
et glandes sébacées, [356](#)  
hypersécrétion d'hormone somatotrope, [546](#)
- ADP (diphosphate d'adénosine), [27](#)  
et créatine phosphate, [219](#)  
et cycle des ponts d'union de la myosine, [210-211](#)  
libération par les plaquettes, [322-323](#)
- Adrénaline, [88](#), [95](#), [558-559](#)  
dans l'exercice physique, [220](#)  
dans le stress, [559](#)  
effet sur les artérioles, [289](#)  
et sécrétion d'insuline, [566](#)  
et système nerveux sympathique, [558](#)  
métabolisme énergétique, [572-573](#)  
récepteurs adrénergiques, [191](#)  
rôle permissif de l'hormone thyroïde, [550](#)  
sécrétion par la médullosurrénale, [190](#)
- Afférence viscérale, [145](#)
- Agents pathogènes, [326](#)  
immunité acquise et, [330](#)
- Agglutination, [338](#), [339](#)  
et accident transfusionnel, [342-343](#)
- Agonistes, [191](#)
- Air alvéolaire, [384-385](#)
- Aire de Broca, [118](#), [121-122](#)
- Aire gustative corticale, [167](#)
- Aire motrice supplémentaire, [118](#), [121](#)
- Aires associatives du cortex cérébral, [122](#)
- Albumine, [97](#)
- Alcaloïdes, [177](#)
- Alcalose métabolique, [460-461](#), [A-36](#)
- Alcalose respiratoire, [394](#), [460](#), [A-34](#)
- Alcalose, [455](#)  
alcalose métabolique, [A-36](#)  
alcalose respiratoire, [460](#), [A-34](#)  
compensation respiratoire, [458](#)  
et reins, [A-33](#)
- Alcool, [A-10](#)  
absorption par l'estomac, [486](#)  
et diurèse aqueuse, [434](#)  
et ulcère de l'estomac, [485](#)  
passage par le placenta, [615](#)  
phase gastrique de la sécrétion de l'estomac, [483](#)
- Aldéhydes, [A-9](#), [A-10](#)
- Aldostérone, [534](#) Voir système Rénine-angiotensine-aldostérone  
Contrôle de la sécrétion, [417-418](#), [423](#), [448](#)  
et réabsorption de sodium (Na<sup>+</sup>), [416-418](#)  
et sécrétion de potassium (K<sup>+</sup>), [422-423](#)  
hypersécrétion, [556](#)  
importance, [554](#)  
insuffisance, [557](#)
- Alimentation, influence des habitudes [516](#)
- Aliments. Voir Appareil digestif ; Bilan énergétique ; Métabolisme ; énergétique, Poids  
additifs, excrétion rénale, [406](#)  
constipation et fibres alimentaires, [503](#)  
contrôle par l'hypothalamus de la prise d', [125](#), [514-516](#)  
croissance et, [543](#)  
digestion résumée, [466-467](#), [496](#)  
et homéostasie, [9](#)  
et production de somatomédines (IGF), [544](#)  
hydrogène (H<sup>+</sup>)provenant des, [456](#)  
influences de l'environnement, [515-516](#)  
influences psychosociales, [515-516](#)  
oxydation des, [30-31](#)
- Allaitement. Voir Lactation
- Allergènes, [353](#)
- Allergie, [353-355](#) Voir Hypersensibilité  
immédiate  
anticorps de type IgE, [337](#)  
et éosinophiles, [328](#)  
histamine, [353](#)  
hypersensibilité immédiate, [353-355](#)  
hypersensibilité retardée, [353](#), [355](#)
- Allurine, [611](#)
- Altitude, effet de l', [394-395](#)
- Alvéole pulmonaire [365](#), [367](#) Voir Pression (intra-)alvéolaire  
échanges gazeux dans, [384-386](#), [389-390](#)  
échanges gazeux, rôle de l'hémoglobine, [389-390](#)  
espace mort, [382-383](#)  
et emphyseme, [377](#)  
structure, [367-368](#)  
tension de surface, [377](#)  
ventilation alvéolaire, [381-382](#)
- Alvéoles des glandes mammaires, [623](#)
- Amblyopie, [109](#)
- Amibe, [36](#)
- Amiboïde, mouvement, [36](#)
- Amidon, [A-10](#)  
digestion de l', [466](#)
- Amino-peptidases de la membrane de la bordure en brosse des entérocytes, [495](#)
- Ammoniac (NH<sub>3</sub>)  
comme tampon urinaire, [A-33](#)  
et ulcère de l'estomac, [485](#)  
sécrétion rénale, [459-460](#)
- Ammonium, ion (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), [460](#)
- Amnésie antérograde [129](#)
- Amnésie rétrograde, [129](#)
- Amnésie, [129](#)
- Amphétamines, [127](#)
- Amygdales, [472](#)  
production de lymphocytes, [327-328](#)  
rôle immunitaire, [357](#)
- Amylase, [472](#)
- Anabolisme, [561](#)
- Analgésie  
acupuncture, [150](#), [151](#)  
analgésiques, [149](#)  
voie dans le système nerveux central, [150](#)
- Anaphase, [A-25](#)
- Anatomie, [1](#)



- Androgènes, [534](#), [553](#), [556-558](#). voir aussi DHEA (déhydroépiandrosterone) ;
- Androïde, obésité, [517](#)
- Andropause, [589](#)
- Anémie d'origine rénale, [320](#)
- Anémie falciforme, [320](#)
- Anémie perniciose, [319](#), [482](#)
- Anémie, [319-320](#)  
     anémie perniciose, [319](#), [481](#)  
     et leucémie, [329](#)  
     hypoxie par anémie, [392-393](#)
- Anergie clonale, [350](#)
- Angine de poitrine, [267](#)
- Angiotensine II, [418](#)  
     effet sur les artérioles, [289](#)
- Angiotensine, [317](#), [535](#). Voir Système rénine-angiotensine-aldostérone  
     angiotensine-aldostérone  
     angiotensine I, [417-418](#)
- Angiotensinogène, [317](#), [417](#)
- Anhydrase carbonique (ac), [391](#), [A-31](#)
- Anions, [52](#), [A-3](#). Voir Potentiel de membrane  
     sécrétion tubulaire des, [423-424](#)
- Anomalies du sexe, effet de l'environnement, [600](#)
- Anomalies immunitaires, [352-353](#). Voir  
     maladies auto-immunes ; VIH/SIDA  
     maladie des immuns complexes, [338](#)  
     maladies par immunodéficience, [352-353](#)
- Anorexie nerveuse, [317](#)
- Anse de Henlé, [407-408](#)  
     gradient osmotique médullaire, [427-429](#)  
     multiplication par contre-courant, [428-431](#)  
     propriétés de branches ascendante et descendante, [428](#)  
     réabsorption de sodium (Na<sup>+</sup>), [416](#)
- Antagonisme hormonal, [532](#)
- Antagonistes, [191](#)
- Antibiotiques  
     et microbes intestinaux, [357](#)  
     et traitement de l'ulcère de l'estomac, [485](#)
- Anticodons, [A-22](#)
- Anticorps bloquants, [352](#)
- Anticorps. Voir Groupes sanguins ;  
     anticorps IgE ; anticorps IgG  
     anticorps bloquants, [352](#)  
     classification, [337](#)  
     comme opsonines, [338](#)  
     et allaitement, [625](#)  
     et immunité acquise, [335](#)  
     forme d'Y, [337-338](#)  
     fragment de liaison à l'antigène (Fab), [337-338](#)  
     gamma globulines, [317](#)  
     immunoglobulines, [338](#)  
     inflammation, rôle dans, [332](#)  
     maladie des immuns complexes, [338](#)  
     neutralisants, [338](#), [339](#)  
     plasmocytes producteurs, [336-337](#)  
     région constante (Fc), [337-338](#)  
     réponse immune primaire, [341](#)  
     réponse immune secondaire, [341](#)  
     réponses immunes innées, [338](#)  
     schémas du mode d'action, [339](#)
- système du complément, activation du, [338](#)  
     théorie de la sélection clonale, [338-341](#)
- Antigènes du soi, [346](#)  
     complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), [350-351](#)  
     tolérance du système immunitaire, [350](#)
- Antigènes, [336](#). Voir Lymphocytes B ;  
     Groupes sanguins ; Antigènes du soi ;  
     lymphocytes T  
     cellules de Langerhans, [357](#)  
     clones de lymphocytes B, [341](#)  
     lymphocytes B, effet sur les, [336-337](#), [341](#)  
     maladie des immuns complexes, [338](#)  
     séquestration des, [350](#)  
     synergie entre les, [344-345](#)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens, [333](#)  
     Voir Aspirine  
     élimination par le système de sécrétion des ions organiques, [424](#)  
     ulcère de l'estomac et, [485](#)
- Antioxydants  
     et athérosclérose art., [266](#)  
     et mélatonine, [536](#)
- Antre de l'estomac, [475](#)  
     brassage dans l', [476-477](#)  
     protéines, digestion des, [486](#)
- Antre de l'ovaire  
     la phase folliculaire, [604-605](#)  
     et FSH (hormone folliculo-stimulante), [606](#)
- Anus  
     réflexe de défécation, [503](#)
- Anxiété  
     et alimentation, [516](#)  
     et impuissance, [598](#)  
     et situation stressante, [560](#)
- Aorte, [243](#)
- Aphasie, [122](#)
- Aplasique, anémie [320](#)
- Apnée, [393](#), [399-400](#)
- Apnée, [396](#)
- Apnéustique centre, [395](#), [396](#)
- Apoptose, [100-101](#)  
     contrôle de l', [101](#)
- Appareil circulatoire, [4](#), [5](#), [240-274](#). Voir  
     Sang ; Coeur ; Vaisseaux sanguins  
     particuliers ; Pression artérielle  
     et stéroïdes anabolisants, [222](#)  
     organisation de, [278](#)
- Appareil circulatoire, [4](#), [5](#), [240-274](#). Voir  
     Coeur sang, vaisseaux sanguins ;  
     dans le diabète sucré, [569](#)  
     Et homéostasie, [9](#)  
     historique, [279](#)  
     microcirculation, [279](#)  
     prostaglandines, effets des, [597](#)
- Appareil de Golgi, [20](#), [22-24](#), [35](#)  
     dans la mucoviscidose, [47](#)  
     rôle dans l'exocytose, [24](#)  
     rôle des vésicules de transport, [23-24](#)  
     synthèse des pré-hormones, [96](#)
- Appareil digestif, [4](#), [10](#), [464-509](#). Voir Tube  
     digestif  
     absorption, [267](#)  
     anatomie, [468-469](#)  
     constituants du, [5](#)  
     couches de la paroi, [467-469](#)  
     couches de la paroi Schéma, [470](#)  
     défense immunitaire du, [357](#)  
     digestion, [466-467](#)  
     effet du monoxyde d'azote (NO)  
         affecting, [287](#)  
     effets de prostaglandines sur, [597](#)  
     effets du système nerveux autonome, [189](#)  
     hormones gastro-intestinales, [471](#)  
     motilité, [465-466](#)  
     muscle lisse du, [469-470](#)  
         couche longitudinale externe, [467](#), [469](#)  
     nerfs extrinsèques, [470-471](#)  
     organes digestifs accessoires, [467](#)  
     plexus nerveux intrinsèque, [470](#)  
     récepteurs de la paroi du, [471](#)  
     rôle dans l'homéostasie, [9](#)  
     sécrétions, [466](#)
- Appareil juxtaglomérulaire, [408](#)
- Appareil reproducteur féminin, [583](#),  
     601-626. Voir Grossesse  
     anatomie, [586](#)  
     contrôle hormonal, [606-609](#)  
     cycle menstruel, [609-610](#)  
     cycle ovarien, [602-609](#)  
     et rapport sexuel, [599-601](#)  
     fonctionnement cyclique, [601](#)  
     gamétogenèse, [601-602](#)  
     ménopause, [610-611](#)  
     ovogenèse, [601-602](#)  
     ovulation, [605](#)  
     principales fonctions, [584](#)  
     puberté, [610](#)  
     rôle de prostaglandins, [596](#), [597](#)
- Appareil reproducteur, [5](#), [10](#), [582-629](#), [583](#).  
     Voir Appareil reproducteur masculin ;  
     Appareil reproducteur féminin ;  
     Grossesse  
     caractéristiques sexuelles secondaires, [584](#)  
     fonction immunitaire, [357](#)  
     homéostasie et, [12](#)  
     leptine, rôle dans la puberté [514](#)  
     prostaglandines, actions des, [597](#)  
     stéroïdes et, [222](#)
- Appareil respiratoire, [4](#), [5](#), [10](#), [364-403](#). Voir  
     résistance des voies aériennes ;  
     alvéoles pulmonaires ; poumons  
     Anatomie, [367](#)  
     fonction immunitaire, [357-358](#)  
     fonctions non respiratoires, [366](#)  
     homéostasie et, [9](#)  
     ion hydrogène (H<sup>+</sup>), régulation de l', [399](#),  
         [458](#), [A-31](#)  
     mécanique respiratoire, [363-389](#)  
     pression pleurale, [369](#)  
         pression transmurale, [369-370](#)  
     prostaglandines, actions des, [597](#)  
     rôle dans l'équilibre acido-basique, [458](#)



- Appareil urinaire, [4](#), [5](#), [10](#), [404-441](#). Voir Reins
- composants, [407](#)
  - défenses de [I](#), [357](#)
  - prostaglandines, actions des, [597](#)
- Appareil vestibulaire [I](#), [165](#), [172-175](#), [176](#)
- Appariement complémentaire des bases, [A-18-A-19](#), [A-21](#)
- Appendice, [467](#), [502](#)
- Appendicite, [503](#)
- Appétit, signaux d', [514](#)
- Apprentissage, [128](#)
- et sommeil, [135](#)
- Aquaporines, [52](#), [421](#)
- et hormone antidiurétique, [432](#)
- Arc réflexe, Voir Réflexe
- Aristote, [279](#)
- ARN (acide ribonucléique), [20](#), [A-15-A-16](#), [A-19-A-21](#)
- traduction, [A-21-A-22](#)
  - transcription, [A-21](#)
- ARN de transfert (tRNA), [20](#), [A-22](#)
- anticodons, [A-22](#)
  - rôle dans la synthèse des protéines, [A-22-A-24](#)
  - structure de la molécule, [A-24](#)
- ARN messager (mARN), [20](#), [A-20-A-21](#)
- hormones lipophiles et, [102](#)
  - interféron, effet sur l'ARN viral, [334](#)
  - polyribosomes, [A-24](#)
  - ribosomes et, [20](#), [21](#), [A-22](#), [A-23](#)
  - transport par les « vaults », [33](#)
- Arrêt respiratoire, [393](#)
- Arrhenius Svante, [A-9](#)
- Arhythmie, [255](#)
- Artère et veine ombilicales, [615](#)
- Artère pulmonaire, Voir, Poumon
- Artères, [274](#), [278](#), [280-283](#). Voir Pression artérielle
- aorte, [243](#)
  - et hypertension, [306](#)
  - pression artérielle moyenne, [283](#)
  - réservoir de pression, [281](#)
  - saignement artériel, [321-322](#)
  - structure, [280](#)
- Artéριοle afférente, Voir Reins
- Artéριοle efférente, Voir Reins
- Artéριοles, [274](#), [278](#), [283-289](#)
- comme vaisseaux résistifs, [283-284](#)
  - contrôle extrinsèque du rayon, [288-289](#)
  - effet de la distension, [287-288](#)
  - effet de la libération d'histamine, [287](#)
  - effet de la température, [287-288](#)
  - effet du centre de contrôle
    - cardiovasculaire, [289](#)
  - et application de chaleur, [287](#)
  - hormones actives, [289](#)
  - influences chimiques locales, [285-287](#)
  - innervation parasympathique, [288-289](#)
  - médiateurs vasoactifs, [285-287](#)
  - rayon, [277-278](#)
    - contrôle local du rayon, [284-287](#)
    - déterminants du rayon, [303-304](#)
  - hyperémie active, [285](#)
  - résistance périphérique, [288](#), [290](#)
  - tonus vasculaire, [284](#)
  - vasoconstriction sympathique, [288](#)
  - vasoconstriction/vasodilatation, [284](#)
- Arthrite. Voir Polyarthrite chronique évolutive
- Arythmies, [255](#)
- Aspartate, [88](#)
- Asphyxie, [393](#)
- Aspirine
- absorption par l'estomac, [486](#)
  - et inflammation, [333](#)
  - et athérosclérose, [269](#)
  - et placenta, [615](#)
  - et prostaglandines, [149](#), [596](#)
  - et ulcère de l'estomac, [485](#)
  - rôle dans la fièvre, [524](#)
- Asthme
- et anticorps IgE, [337](#)
  - et hypersensibilité immédiate, [354](#)
  - et obstruction bronchique, [376](#)
  - prostaglandines dans le traitement, [596](#)
- Astigmatisme, [154](#)
- Astrocytes, [112](#)
- Athérome, [266](#)
- Athérosclérose, [265-269](#)
- développement, [266-267](#)
  - facteurs de risque, [269](#)
  - plaque d'athérome, [266](#)
  - sortie lipidique, [266](#)
    - causes, [268-269](#)
  - thromboembolisme, [267-268](#)
- Athlètes. Voir Exercice
- et réflexes conditionnés, [138](#)
  - et stéroïdes, [222](#)
- Atomes, [1-2](#), [A-1](#)
- caractéristiques de liaison, [A-2-A-3](#)
  - dans les équations équilibrées, [A-6](#)
  - valence, [A-3](#)
- Atomique
- masse, [A-2](#)
  - nombre, [A-2](#)
  - poids, [A-2](#)
  - symboles, [A-1](#)
- ATP (triphosphate d'adénosine). Voir Glycolyse ; cycle de l'acide citrique ; chaîne de transport des électrons
- biomolécule à fort contenu en énergie, [32](#), [A-16](#)
  - déficit en oxygène, [220](#)
  - en conditions aérobie et anaérobie, [29-30](#)
  - énergie stockée dans [I](#), [32](#)
  - et AMP cyclique, [99](#), [A-16](#)
  - et artéριοles, [285](#)
  - et créatine phosphate, [219](#)
  - et cycle des ponts d'union de la myosine, [210-211](#)
  - et énergie thermique, [512](#)
  - et fibres musculaires rapides, [220-221](#)
  - et fibres musculaires, [219-220](#)
  - et phosphorylation oxydative, [219](#)
  - et pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, [58-59](#)
- et rigidité cadavérique, [211-212](#)
  - et transport actif, [58](#)
  - production, [27-29](#)
  - rôle des mitochondries, [27-29](#)
  - synthèse, [30](#)
  - utilisation de [I](#), [32](#)
- ATP synthase, [29](#)
- Arc réflexe, Voir réflexe
- Atrésie, [602](#)
- délai nodal amiculo-ventriculaire (AV), [250](#)
- électrocardiogramme (ECG), [254](#)
- Atrophie par défaut d'utilisation, Voir Atrophie musculaire
- Atrophie par dénervation, Voir Atrophie musculaire
- Atrophie
- et vol spatial, [224](#)
  - musculaire, [223](#)
  - par défaut d'utilisation, [223](#)
  - par dénervation, [223](#)
- Atropine, [191](#)
- Audition, Voir Oreille
- Auriculoventriculaire Voir Noeud auriculoventriculaire ; valves auriculoventriculaires), [247](#)
- et système nerveux autonome, [260](#)
  - et voie internodale, [250](#)
  - excitation, [249](#)
  - muscles [papillaires](#), [244](#)
  - retard nodal, [250](#)
  - stimulation parasympathique du, [260](#)
  - stimulation sympathique du, [261](#)
- Autocatalyse, [481](#)
- Autoexcitabilité musculaire, [231](#), [232-233](#)
- Auto-immune, maladie, [350](#)
- diabète de type [1](#), [368](#)
  - maladie de Graves-Basedow, [551-552](#)
  - myasthénie, [198](#)
  - polyarthrite chronique évolutive, [338](#), [350](#)
- Auto-immunité, [353](#)
- Autorhythmicité, [246-247](#)
- Autotransfusion, [308](#)
- Avortement, [617](#)
- Axone efférent, [111](#)
- Axones périphériques, [111](#)
- Axones, [78-80](#)
- dans la substance blanche, [117](#)
  - dans la substance grise, [117](#)
  - dans le système nerveux central (SNC), [137](#)
  - et potentiel d'action, [80](#)
  - longueur, [80](#)
- Azote
- de l'urée sanguine (BUN), [422](#)
  - narcose des profondeurs, [395](#)



## B

Bactérie. Voir Inflammation

- bactéries du colon, [503](#)
  - cible du système immunitaire, [326](#)
  - destruction par les leucocytes, [332](#)
  - et anticorps IgG, [337](#)
  - et athérosclérose, [266](#)
  - et diarrhée, [502](#)
  - et monoxyde d'azote (NO), [287](#)
  - et phagocytes des ganglions lymphatiques, [297](#)
  - phagocytose, [25–26](#)
- Baillement, [168](#)
- Bande A. Voir Sarcomère
- Bandes L. Voir Sarcomère
- Barorécepteurs de la crosse de l'aorte, [305–306](#)
- Barorécepteurs, [304–306](#)
- de l'oreille gauche, [452–453](#)
  - hypertension et, [307](#)
  - soif et, [452–453](#)
- Barrière hémato-encéphalique), [113–114](#)
- Base du cœur, [242](#)
- Base, [A-9](#)
- Comme accepteurs de protons, [A-9](#)
- Bases, [454](#), [A-9](#). Voir Équilibre acido-basique
- Basophiles, [316](#), [327](#)
- dans l'allergie, [353–354](#)
  - et vers parasites, [355](#)
  - fonctions, [328–329](#)
- Bassinet du rein, [406](#)
- Bâtonnets Voir Cônes et bâtonnets
- Benzène
- et anémie aplasique, [320](#)
  - et production des leucocytes, [329](#)
- Bêta-carotène, et athérosclérose, [266](#)
- Bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ). Voir Équilibre acido-basique
- dans la salive, [472](#)
  - et alcalose métabolique, [461](#)
  - et équilibre électrique du LEC, [445](#)
  - forme de transport du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), [391–392](#)
  - régulation rénale, [406](#), [459](#), [A-32–A-33](#)
  - tampon acide carbonique ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) : bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), [457](#), [A-29–A-30](#)
- Bicarbonate de soude, et alcalose métabolique, [461](#)
- Bilan de l'eau, [442](#), [444–453](#)
- apport d'eau et de sel, [447](#)
  - bilan quotidien, [451](#)
  - compartiments mineurs du LEC, [445](#)
  - élimination de sel dans l'urine, [447–448](#)
  - et hormone antidiurétique, [450–453](#)
  - facteurs réglant le, [451](#)
  - frontière entre LEC et LIC, [445](#)
  - hypertonie, [449–450](#)
  - hypotonie, [450](#)
  - importance de l'osmolarité du LEC, [449](#)
  - Influences comportementales sur la prise de liquide, [453](#)

- ions responsables de l'osmolarité, [448–449](#)
- nature des apports d'eau, [451](#)
- nature des pertes d'eau, [451](#)
- principaux compartiments liquidiens, [445](#)
- régulation de l'osmolarité, [445–449](#)
- régulation du volume du LEC, [445–447](#)
- régulation résumée du volume et de l'osmolarité du LEC, [453](#)
- répartition de l'eau dans l'organisme, [444–445](#)
- rôle dans la régulation de la pression artérielle, [446–447](#)

Bilan du sel, [442](#)

Bilan en équilibre, [444](#)

Bilan énergétique, [510–517](#). Voir

Métabolisme énergétique ; Poids

bilan équilibré, maintien du, [513–514](#)

conversion en chaleur, [512](#)

coût en énergie de différentes activités, [513](#)

et activité métabolique, [512–514](#)

gain et perte d'énergie, [511–512](#)

obésité, [516–517](#)

Bilan négatif, [444](#)

Bilan positif, [444](#)

Bilan, concept de, [443](#). Voir Équilibre acido-basique ; Équilibre énergétique ; Équilibre hydrique

Bilan équilibré, [444](#)

Bilan négatif, [444](#)

Bilan positif, [444](#)

Bile, [488](#). Voir Vésicule biliaire

sécrétion, [489–490](#)

Bilirubine, [492](#)

dans la bile, [490](#)

dans le plasma, [316](#)

Biomolécules, [A-8](#)

biomolécules à fort contenu en énergie, [A-16](#)

Blastocèle, [614](#)

Blastocyste, implantation du, [613–615](#)

Blépharospasme, [198](#)

Bloc auriculoventriculaire complet, [249](#)

Bloqueurs des canaux  $\text{Ca}^{2+}$ , [251–252](#)

Bolte crânienne, [113](#)

Bordure en brosse de l'épithélium de l'intestin grêle [495](#)

et enzymes digestifs, [498](#)

Botox, [198](#)

Bouche, [467](#), [471–473](#). Voir Mastication ; Salive ; goût ; Langue

absorption dans la, [473](#)

Bourgeons du goût, [175](#), [177](#)

Boyle-Mariotte, Loi de, [371–372](#)

Bradycardie, [255](#)

Brassage dans le tube digestif, [466](#)

Bronches, [367](#)

Bronchioles, [367](#)

Bronchite, chronique, [376](#)

Bronchoconstriction, [376](#)

Bronchodilation, [376](#)

Bronchopneumopathie chronique obstructive (COPD), [376–377](#)

Bronsted, Johannes, [A-11](#)

Bruits du cœur, [258](#)

Brûlures

$\text{Ca}^{2+}$ . Voir Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )

et couche kératinisée de l'épiderme, [355–356](#)

et ingénierie tissulaire, [7](#)

Bulbe rachidien, [115](#), [131–133](#)

contrôle exercé sur le système nerveux autonome, [191](#)

centres de la digestion, [472](#)

centres respiratoires, [394](#)

## C

Caecum, [467](#), [502](#)

Caféine, [177](#)

et foyers ectopiques cardiaques, [249](#)

et sécrétion gastrique, [483](#)

Calcitonine, [534](#), [548](#), [573](#)

et  $\text{Ca}^{2+}$  libre dans le plasma, [576](#)

et calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [575–576](#)

Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [86](#), [573–577](#).

absorption dans l'intestin grêle, [501](#), [575](#)

anomalies du métabolisme [576–577](#)

$\text{Ca}^{2+}$  et couplage excitation-contraction, schéma de [211](#)

couplage excitation-contraction, [209–213](#)

dans la jonction neuromusculaire, [195](#)

dans la synapse, [86](#)

dans le muscle cardiaque, [235](#)

dans le muscle lisse, [230–231](#)

et accident vasculaire cérébral, [114](#)

et calcitonine, [575–576](#)

et contractilité du cœur, [262–263](#)

et excitabilité neuromusculaire, [573](#)

et grossesse, [619](#)

et ponts d'union de la myosine, [208](#)

et PTH (hormone parathyroïde), [573–575](#)

et relaxation musculaire, [212–213](#)

et sommation des secousses musculaires, [215–216](#)

hypercalcémie, [573](#), [576](#)

hypocalcémie, [573](#), [575](#)

reins et régulation de la calcémie, [406](#)

liaison à la troponine, [206](#)

libération par le réticulum

sarcoplasmique, [210](#)

rigidité cadavérique, [211–212](#)

rôle dans l'oeuf fécondé, [613](#)

vitamine D et absorption du calcium, [576](#)

Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) libre dans le plasma, [573](#)

calcitonine et, [576](#)

et sécrétion de l'hormone parathyroïde (PTH), [575](#)

Calculs rénaux, [576](#)

Calculs vésiculaires, [493](#)

Calories, [512](#)

Calorigénique, effet, [550](#)

Calorimétrie directe, [512–513](#)

Calorimétrie indirecte, [512–513](#)

Calvitie, [589](#)



- cAMP (monophosphate d'adénosine cyclique), [98-99](#)  
 effet amplificateur de la voie du second messenger, [99](#)  
 et hormone antidiurétique, [432](#)  
 liaison phosphate à fort contenu en énergie, [A-16](#)
- Canal de Schlemm, [152](#)
- Canal déférent, [584](#), [594](#)  
 anatomie, [594](#), [596](#)  
 rôle, [595](#), [596](#)  
 vasectomie, [616](#)
- Canal inguinal, [588](#), [594](#)
- Canal rachidien, [113](#)
- Canal thoracique, [501](#)
- Canalicules biliaires, [489](#)
- Canaux à eau, Voir Aquaporines
- Canaux à porte dépendant de contraintes mécaniques, [72](#)
- Canaux à porte dépendant d'un médiateur, [72](#)  
 ouverture par un médiateur extracellulaire, [94](#)
- Canaux à porte dépendant de la température, [72](#)
- Canaux à porte dépendant du voltage, [72](#), [76-78](#)  
 dans les noeuds de Ranvier, [85](#)  
 et potentiel d'action, [76-78](#)  
 et potentiel de plaque, [195](#)
- Canaux à porte, [72](#), [94](#). Voir Canaux à porte dépendant du voltage, Canaux à porte dépendant d'un médiateur
- Canaux dépendant de contraintes mécaniques, [72](#)
- Canaux dépendant de la température, [572](#)
- Canaux Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )  
 dans la jonction neuromusculaire, [195](#)  
 dans la terminaison axonale, [86](#)  
 dans les cellules contractiles du coeur, [251-252](#)  
 et plateau du potentiel des cellules contractiles du coeur, [250-251](#)
- Canaux de fuite, [72](#)
- Canaux excréteurs, Voir Glandes exocrines
- Canaux potassium ( $\text{K}^+$ )  
 des cellules cardiaques, [250-251](#)  
 rôle dans le potentiel d'action, [77-78](#)
- Canaux semi-circulaires, [172-173](#), [176](#)  
 cellules ciliées dans les, [174](#)
- Canaux sodium ( $\text{Na}^+$ ). Voir Canaux à porte dépendant du Voltage  
 rôle dans le potentiel d'action, [77-78](#)
- Canaux. Voir Canaux dépendant voltage  
 canaux à porte, [72](#), [94](#)  
 canaux de fuite, [72](#)  
 formation par des protéines de la membrane, [46](#)
- Cancer du sein, [600](#)
- Cancer  
 cancer de la prostate, et environnement, [600](#)  
 Cancer du sein, [600](#)  
 cancer du testicule, et environnement, [600](#)
- comparaison des cellules normales et cancéreuses, [352](#)
- effet du monoxyde d'azote (NO), [287](#)
- et apoptose, [101](#)
- et immunodéficience acquise and, [353](#)
- et mutations, [A-28](#)
- et oestrogènes de l'environnement, [600](#)
- et surveillance immunitaire, [351-352](#)
- interféron, effet de l', [334](#)
- lymphocytes T cytotoxiques, [334](#)
- Capacitation des spermatozoïdes, [595](#)
- Capacité inspiratoire (CI), [380](#)
- Capacité pulmonaire totale (CPT), [380](#)
- Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), [380](#)
- Capacité vitale (CV), [380](#)
- Capillaires lymphatiques, [296](#)
- Capillaires péricubulaires, Voir Reins
- Capillaires pulmonaires, Voir, Poumon
- Capillaires systémiques, [242](#), [243-244](#)  
 échanges gazeux dans les, [386-387](#)
- Capillaires systémiques  
 capillaires glomérulaires, [407](#)  
 capillaires péricubulaires, [407](#)  
 capillaires pulmonaires, [368](#)  
 caractéristiques, [280](#)  
 des villosités de l'intestin grêle, [497](#)  
 échange de substances dissoutes [293](#)  
 échange net de liquide, [294-295](#)  
 écoulement du sang dans, [289-291](#)  
 et choc anaphylactique, [354](#)  
 et inflammation, [331](#)  
 et oedème, [297](#)  
 facteurs influençant les échanges de liquide, [294](#)  
 pression capillaire ( $P_c$ ), [294](#)
- LEC(liquide extracellulaire) distribution du, [293-295](#)
- lenteur du débit sanguin, [289-291](#)
- passage de liquide par les pores, [293-295](#)
- perméabilité de la paroi, [291-292](#)
- pores, [291-292](#)
- pression colloïde osmotique du plasma, [294](#)
- schéma des échanges de liquide, [294](#)
- site d'échange, [289-291](#)
- transport vésiculaire dans la paroi, [292](#)
- vitesse du sang dans les, [289-291](#)
- Capillaires, [274](#), [278](#), [289-298](#), [290](#). Voir Capillaires pulmonaires ;
- Capsule de Bowman, [407-408](#). Voir Filtration glomérulaire  
 débit de filtration glomérulaire (DFG), [412](#)  
 podocytes, [411](#)  
 pression hydrostatique dans la, [412](#)
- Capteurs, [13](#)
- Caractères sexuels secondaires, [584](#)  
 effets de la testostérone, [589](#)  
 effets des oestrogènes, [584](#)
- Carbaminohémoglobine ( $\text{HbCO}_2$ ), [391](#)
- Carboxyhémoglobine ( $\text{HbCO}$ ), [391](#)
- Carcinogènes, [351](#)  
 et fumée de cigarette, [358](#)
- Cardiaque ; Hypertension ; Hypotension
- Artérioles et, [283-284](#)
- barorécepteurs, [304-306](#)
- centre de contrôle cardiovasculaire du bulbe, [289](#)
- contrôle à long-terme, [304-305](#), [446-447](#)
- débit de filtration glomérulaire (DFG) and, [413-414](#)
- déterminants de la, [303-304](#)
- diastolique (minimale), [280-283](#)
- différence pression, [276-277](#)
- effet du système nerveux parasympathique, [306](#)
- effets de la gravité, [300](#)
- influence de la résistance vasculaire systémique, [288](#)
- loi de Poiseuille, [277-278](#)
- pression dans les capillaires ( $P_c$ ), [294](#)
- pression dans les capillaires glomérulaires, [411-412](#)
- schéma des déterminants de la, [304](#)
- systolique (maximale), [280-283](#)
- volume du LEC et, [446-447](#)
- Cardiopathies, [264-265](#)  
 dans le diabète sucré, [569](#)  
 et déficit en hormone somatotrope, [546](#)  
 et hypertension artérielle, [307](#)  
 et obésité androïde, [517](#)  
 et traitement par la DHEA (déhydroépiandrosterone), [556](#)  
 insuffisance cardiaque congestive, [265](#)  
 insuffisance cardiaque décompensée, [264-265](#)  
 insuffisance cardiaque, compensation, [264](#)  
 rôle de la diminution de la contractilité cardiaque, [264](#)  
 rôle de la maladie athéromateuse des coronaires, [266](#)
- Carie dentaire, [472](#)
- Cartilage de conjugaison, [543](#)  
 fermeture, rôle des hormones sexuelles, [544](#)
- Cartilage, [543](#)  
 dans la croissance, [544](#)
- Caspases, [100-101](#)
- Catabolisme, [561](#)  
 rôle favorisant du glucagon, [571](#)
- Catalyseurs, [A-6](#)
- Cataracte, [157](#)
- Catécholamines, [95](#), [529](#). Voir Adrénaline ; Noradrénaline  
 et émotion, [127](#)  
 et hormone thyroïde, [550](#)  
 et système des seconds messagers, [98-100](#)  
 inactivation des, [532](#)  
 sécrétion par la médullosurrénale, [553](#)  
 siège membranaire des récepteurs, [97](#)
- Cations, [52](#), [A-3](#). Voir Potentiel de Membrane  
 sécrétion tubulaire des, [423-424](#)
- Cavité orale. Voir Bouche
- Cavité thoracique, [368](#)
- Cécité nocturne, [161-162](#)
- Cécité, dans le diabète, [569](#)



- Cellule, [2-3](#), [11](#)  
 apoptose, [100-101](#)  
 cellules germinales, 583, [A-18](#). Voir  
     Méiose  
     mutations, [A-28](#)  
 cellules somatiques, 584, [A-18](#)  
 cholestérol, capture du, [268](#)  
 communication intercellulaire, [92-95](#)  
 constituants, [18](#)  
 différenciation, [3](#)  
 et liquide extracellulaire (LEC), [8](#)  
 fonctions spécialisées, [3](#)  
 fonctions, [3](#)  
 liquide intracellulaire (LIC), [8](#)  
 moyens d'observation, [19-20](#)  
 représentation schématique, [21](#)  
 respiration, [29](#), [365-366](#)  
     adhérence entre les cellules, [47-50](#)  
     taille des, [19](#)  
     vue d'ensemble de la structures et des  
     fonctions, [35](#)  
 structure, [20-21](#)  
 suicide, [100-101](#)
- Cellules à mémoire, [336](#)  
 différenciation de clones de lymphocytes  
     en, [340-341](#)  
     pour les allergènes, [353](#)  
     vaccination, rôle dans la, [341](#)
- Cellules acineuses Voir Pancréas
- Cellules alvéolaires  
 de type I, [368](#)  
 de type II, [368](#)  
 sécrétion de surfactant, [377-378](#)
- Cellules bipolaires, [158](#), [164](#)  
 Et photorécepteurs, [159-160](#)
- Cellules blanches du sang. Voir Leucocytes
- Cellules C, 548
- Cellules ciliées de l'oreille interne  
 de l'organe de Corti, [169](#)  
 de lamembrane basilaire, [171](#)  
 des canaux semicirculaires, [174](#)  
 effet de l'intensité du son, [172](#)
- Cellules D (delta), [482](#), [564](#). Voir  
     Somatostatine
- Cellules de la granulosa, 601  
 dans la phase folliculaire, [603](#)  
 dans la phase lutéale, [605](#)  
 formation de l'antré, [604-605](#)
- Cellules de la névroglie, [111-113](#)  
 astrocytes, [112](#)  
 cellules épendymaires, [113](#)  
 dans la substance grise, [117](#)  
 microglie, [113](#)  
 oligodendrocytes, [113](#)
- Cellules de la thèque, [603](#)  
 dans la phase lutéale, [605](#)
- Cellules de type entérochromaffine (ECL),  
[482](#)
- Cellules G des cryptes de l'estomac, [482](#)
- Cellules ganglionnaires de la rétine,  
[158-159](#)
- Cellules générant le rythme  
 de l'estomac, [476](#)  
 du tube digestif, [469](#)  
 segmentation de l'intestin grêle et,  
[493-494](#)
- Cellules germinales, 583  
 chromosomes des, 584-585
- Cellules interstitielles de Cajal, [469](#)
- Cellules musculaires, [71-73](#). Voir Muscle  
 cardiaque ; Tissus excitables ; Muscle  
 squelettique ; Muscle lisse  
 potentiel de membrane des, [66](#), [71](#)
- Cellules pariétales des glandes de l'estomac,  
[481](#)  
 facteurs influençant la sécrétion des,  
[482-483](#)
- Cellules présentatrices d'antigène, [344-345](#)
- Cellules principales (de l'estomac), [481](#)  
 facteurs les contrôlant, [482-483](#)
- Cellules pyramidales, Voir Cortex moteur  
 primaire
- Cellules spumeuses de la plaque d'athéro [β](#),  
[266](#), [267](#)
- Cellules  $\beta$  (bêta), [564](#). Voir Insuline  
 et concentration d'acides aminés, [566](#)  
 hypoglycémie réactionnelle, [571](#)
- Cellules totipo : ventes, [6](#)
- Cellules tueuses naturelles (NK), [330](#), [334](#)  
 défense contre les virus, [349](#)  
 productrices de perforine, [348](#)  
 surveillance immunitaire, [351-352](#)
- Cellules tueuses, [338](#), [339](#)
- Cellules  $\alpha$  (alpha), [564](#). Voir Glucagon
- Cellules-cibles, [93](#)  
 « down regulation » des récepteurs des,  
[532](#)  
 antagonisme d'hormones, [532](#)  
 diminution de la réponse aux hormones,  
[532](#)  
 rôle dans la dégradation des hormones,  
[532](#)  
 variabilité de la réponse, [532-534](#)  
     permissivité, [532-533](#)  
     synergie, [532](#)
- Cellules-hôtes  
 destruction par les lymphocytes T  
 cytotoxiques, [349](#)  
 pénétration des virus, [326](#)
- Cellules-souches embryonnaires, [6](#)
- Cellules-souches pluripotentes, [318](#)
- Cellules-souches, [6](#)  
 cellules épendymaires comme, [113](#)  
 de l'ovaire, 602  
 des cryptes de l'estomac, [481](#)  
 des cryptes de Lieberkühn, [498](#)  
 pluripotentes, [318](#)
- Cellulose, [A-10](#)  
 digestion de la, [466](#)
- Centre cardiovasculaire du bulbe  
 effet sur les artérioles, [289](#)  
 et pression artérielle, [289](#), [305](#)
- Centre d'intégration d'un arc réflexe, Voir  
     Réflexe
- Centre de contrôle, [13](#)
- Centre de la soif, 452
- Centre respiratoire bulbaire, [395-396](#)
- Centre respiratoire  
 complexe Pré-Bötzinger, [396](#)  
 groupe respiratoire dorsal, [395-396](#)  
 effet de la baisse de l'oxygène artériel, [398](#)  
 groupe respiratoire ventral, [395-396](#)  
 effet du dioxyde de carbone artériel  
 ( $\text{CO}_2$ ), [399](#)
- Centre salivaire du bulbe, [472](#)
- Centres de contrôle, rôle dans l'homéostasie,  
[13](#)
- Centres de la récompense et de la punition,  
[127](#), [128](#)
- Cérumen, [167](#)
- Cerveau, [115](#), [116](#)
- Cerveau. Voir Accident vasculaire cérébral  
 activité électrique, [123](#)  
 apport de glucose, [114](#), [563](#)  
 barrière hémato-encéphalique, [113-114](#)  
 cellules épendymaires, [113](#)  
 cellules gliales, [111-113](#)  
 cils des cellules épendymaires, [36](#)  
 coupe frontale, [124](#)  
 débit sanguin cérébral, [276](#), [285](#)  
 électroencéphalogramme (EEG), [123](#)  
 et apneuse, [396](#)  
 et astrocytes, [112](#)  
 et hypoglycémie, [571](#)  
 et oxygène ( $\text{O}_2$ ), [114](#)  
 glucose comme source d'énergie, [564](#)  
 méninges, [113](#)  
 oligodendrocytes, [84-85](#), [113](#)  
 plasticité, [121](#)  
 programme moteur, [120-121](#), [133](#)  
 protection, [113](#)  
 rôle dans l'acte sexuel masculin, [597-598](#)  
 schéma, [115](#)  
 structures et fonctions, vue d'ensemble  
[116-117](#)  
 système limbique, [126-130](#)  
 thromboembolisme, [267](#)
- Cervelet, [115](#), [118](#), [130-131](#)  
 archéocervelet, [130](#)  
 et contrôle de la motricité, [121](#), [131](#), [224](#)  
 et mémoire procédurale, [130](#)  
 maladies du, [131](#)  
 néocervelet, [131](#)  
 paléocervelet, [130-131](#)  
 situation, [125](#)  
 structure, [131](#)
- Cervical,  
 canal 584, 611  
 dilatation du col utérin, [622-623](#)  
 mucus, 611
- Cétones, [A-12](#)
- Cétose, 567
- Chair de poule, 522



- Chaleur, [512](#), [516](#). Voir Métabolisme de base  
 application de chaleur locale, [287](#)  
 bilan des entrées et des pertes, [518](#)  
 désordres dus à, [522](#)  
 effet calorigénique de l'hormone thyroïde, [550](#)  
 frisson, [520–521](#)  
 hypothalamus et thermorégulation, [522–524](#)  
 par convection, [520](#)  
 par évaporation, [520](#)  
 perte par les voies aériennes, [366](#)  
 production par les muscles squelettiques, [521](#)  
 production excessive dans  
   l'hyperthyroïdie, [551–552](#)  
 réponses coordonnées à, [523](#)  
 rôle de l'évaporation, [520](#)  
 rôle du débit sanguin cutané, [521](#)  
 thermogénèse chimique sans frisson, [521](#)  
 transfert de chaleur, [519–520](#)  
   par conduction, [519](#)  
   par radiation, [519](#)
- Champ visuel, [162–163](#)
- Charbon, vaccin, [343](#)
- Chémorécepteurs aortiques, [397](#). Voir Chémorécepteurs
- Chémorécepteurs périphériques, [397–398](#)
- Chémorécepteurs, [146](#)  
 aortiques, [397](#)  
 carotidiens, [397](#)  
 centraux, [398–399](#)  
 du tube digestif, [471](#)  
 site de la stimulation, [479](#)
- Cheveux  
 calvitie, [589](#)  
 caractère sexuel secondaire, [584](#)  
 follicules pileux, [356](#)  
 pilosité pubienne, [584](#)  
 rôle de la testostérone, [589](#)
- Chiasma, [163](#)  
 disque, [158](#), [164](#)
- Chimiotactiques, substances [332](#)  
 éléments du système du complément, [335](#)  
 sécrétion par des lymphocytes auxiliaires, [349](#)
- Chimiotactisme, [332](#)
- Chimiothérapie, [351](#)  
 et anémie aplastique, [320](#)  
 et érythropoïétine synthétique, [319](#)  
 et immunodéficience acquise, [353](#)  
 et production de leucocytes [329](#)
- Chlamydia pneumoniae  
 et asthme, [376](#)  
 et athérosclérose, [269](#)
- Chlore, ion (Cl<sup>-</sup>), [A-3](#)  
 équilibre électrique, [445](#)  
 et intestin grêle, [498](#)  
 et sodium (Na<sup>+</sup>), [417](#), [421](#)  
 et synapses inhibitrices, [87](#)  
 réabsorption par les reins, [406](#)  
 transport par les cellules pariétales de l'estomac, [481](#)
- Choc  
 anaphylactique, [354](#)  
 circulatoire, [308–310](#)  
 hémorragique, [308–309](#)  
 insulinaire, [571](#)  
 irréversible, [308–310](#)  
 septicémique, [326](#)
- Cholécalficérol. Voir Vitamine D3
- Cholécystokinine (CCK), [478](#), [504–505](#), [535](#)  
 et sécrétion du pancréas exocrine, [488](#)  
 rôle dans la satiété, [515](#)
- Cholérétiques, [492–493](#)
- Cholestérol, [A-11–A-12](#)  
 dans la membrane cellulaire, [45](#)  
 endocytose du, [25](#)  
 et sels biliaires, [490](#)  
 rôle dans l'athérosclérose, [266](#), [268–269](#)  
 rôle dans la formation de micelles, [491–492](#)  
 rôle dans la synthèse des stéroïdes, [96–97](#)  
 transport par des protéines du plasma, [317](#)
- Cholinergiques  
 fibres, [186](#)  
 récepteurs et venin de la veuve noire, [197](#)  
 récepteurs, [191](#)
- Chorion, [615](#)
- Choroïde, [151](#), [164](#)
- Chromatine, [A-18](#)
- Chromosomes autosomes, [587](#)
- Chromosomes homologues. Voir Chromosomes
- Chromosomes sexuels  
 chromosome Y (SRY), région déterminante du sexe, [588](#)  
 rôle dans la détermination du sexe de, [587](#)
- Chromosomes  
 chromosomes homologues, [A-18](#)  
 compactage de l'ADN (acide désoxyribonucléique), dans [A-17–A-18](#)  
 dans l'ovogénèse, [602](#)  
 dans la spermatogénèse, [591–592](#)  
 dans les cellules germinales, [584–585](#)  
 et microtubules, [34](#)  
 et sexe génétique, [587](#)  
 homologues, [584–585](#), [A-20](#)  
 enjambement, [587](#)
- Chylomicrons, [499](#)  
 et capillaires de l'intestin grêle, [499](#)
- Chyme, [475](#)  
 brassage dans l'antré, [477](#)  
 et segmentation dans l'intestin grêle, [494](#)  
 fluidité du, [477–478](#)
- Chymotrypsinogène, [486–487](#)
- Cigarette, fumée de  
 effet sur les cils des voies aériennes, [358](#)  
 et placenta, [615](#)  
 rôle dans l'emphysème, [376](#)  
 rôle dans la mort subite du nouveau-né, [399–400](#)
- Cils (des paupières), [151](#)
- Cils, [357](#)  
 des franges de la trompe de Fallope, [611](#)  
 des voies aériennes, [357](#)  
 et fumée de cigarette, [358](#)  
 microtubules et mouvements des cils, [34](#), [36](#)
- Cimétidine, [485](#)
- Circulation collatérale, [267](#)
- Circulation coronaire, [265](#)
- Circulation pulmonaire, [242](#)
- Circulation systémique, [242](#)
- Clairance plasmatique, [424–427](#)  
 de l'acide para-aminohippurique (PAH), [425](#)  
 de l'insuline, [425](#)  
 débit de filtration glomérulaire (DFG) et, [425–427](#)  
 des substances réabsorbées, [425](#)  
 des substances sécrétées, [425](#)  
 fraction de filtration, détermination de la [425](#), [427](#)
- Clignement des yeux, [151](#)
- Clitoris, [584](#)  
 et syndrome adrénogénital, [557](#)  
 rôle du monoxyde d'azote (NO), [287](#)
- Clonale Voir Anergie clonale, Délétion clonale, Sélection clonale
- Clones  
 de lymphocytes B, [340–341](#)  
 de lymphocytes T, [346](#)
- Clostridium Botulinum, Voir Toxine botulique
- Clou plaquettaire, [322–323](#)
- Coactivation des motoneurones gamma, [226](#)
- Coagulation du sang, [323–327](#)  
 anomalie de la coagulation, [325–326](#)  
 cascade de la coagulation, [323–324](#)  
 dissolution du caillot, [325](#)  
 facteur X, [323–324](#)  
 facteur XII, [324](#), [325](#)  
 formation du caillot, [323](#)  
 hémophilie, [326](#)  
 maladie thromboembolique, [325–326](#)  
 médiateurs des phagocytes déclenchants, [333](#)  
 plasmatiques protéines et coagulation, [317](#)  
 réparation vasculaire, [325](#)  
 rétraction du caillot, [325](#)  
 voies intrinsèque et extrinsèque, [324](#)
- Coagulation du sang  
 voie extrinsèque, [324](#)  
 voie intrinsèque d'activation, [324](#)
- Cocaïne, et dopamine, [91](#)
- Cochléaire,  
 canal, [169](#), [176](#)  
 implant, [172](#)
- Cochlée, [165](#), [168](#), [169](#), [176](#)
- Coenzyme A, [27–29](#)



- Cœur, [241](#). Voir Muscle cardiaque ; Débit cardiaque ; Electrocardiogramme (ECG) ; Loi du cœur de Frank-Starling ; Fréquence cardiaque ; Volume systolique
- activité électrique, [246-255](#)
- anatomie, [242-246](#)
- anomalies, diagnostic, [254-255](#)
- autorhythmicité, [246-247](#)
- circuit du sang, [242-244](#)
- circulation coronaire, [265](#)
- comparaison du cœur droit et du cœur gauche, [244](#)
- couches de la paroi, [245](#)
- dans l'hypertension artérielle, [307](#)
- dans la réponse fuite ou combat, [189](#)
- deuxième bruit du cœur, [258](#)
- effet de l'hypothermie, [522](#)
- effet de l'hormone thyroïde, [550](#)
- effet des différences de pression sur les valves, [244-245](#)
- effets du système nerveux autonome, [189](#), [260](#)
- événements mécaniques du cycle, [255-258](#)
- fibrillation, [249](#)
- insuffisance des valves, [258](#)
- maladie thromboembolique, [267](#)
- médicaments et fonction cardiaque, [251-252](#)
- noeud sinusal, [247-249](#)
- paroi, [245](#)
- peptide natriurétique auriculaire (ANP), production du, [418](#), [535](#)
- pompe à deux corps, [242-244](#)
- premier bruit du cœur, [258](#)
- propagation de l'excitation, [249-250](#)
- relation force-longueur, [261-262](#)
- rôle dans l'homéostasie, [8-9](#)
- souffles, [258-259](#)
- sténose des valves, [258](#)
- système de conduction, [249-250](#)
- valves auriculoventriculaires (AV), [244](#), [249](#)
- valves semilunaires, [244-245](#)
- Cognition, [114](#)
- Coit interrompu, 616
- Coit. Voir Rapport sexuel
- Col utérin, 584
- pendant l'accouchement, 620
- Collagène
- des parois artérielles, [280](#)
- du derme, 356
- fibres, [48](#)
- Collet de l'axone
- caractéristiques, [79-80](#)
- déclenchement du potentiel d'action, [90-91](#)
- et potentiel d'action, [78-80](#)
- Colloïde
- des follicules de la thyroïde, 548
- pression colloïde osmotique, [316-317](#)
- Colloïdes, [A-8](#)
- Colon ascendant, 502
- Colon, [467](#), 502-504, Fèces
- absorption d'eau ( $H_2O$ ), [503-504](#)
- absorption du sel ( $NaCl$ ), [503-504](#)
- bactéries du, [503](#)
- contractions haustrales, 502
- at défécation, [503](#)
- émission de gaz, 504
- fonction, 502
- mouvements de masse, 502-503
- production de PYY<sub>3-36</sub>, [515](#)
- sécrétion du, [503](#)
- volume absorbé, par le [501](#)
- Colon, 502
- absorption dans le, 504
- absorption du sodium ( $Na^+$ ) par le, 504
- bactéries du, [503](#)
- constipation, [503](#)
- gaz dans le, 504
- motilité du, 502-503
- rôle dans la défécation, [503](#)
- sécrétion du, [503](#)
- sigmoïde, 502
- situation dans le tube digestif, [467](#)
- Colonne vertébrale, [113](#)
- Colostrum, [625](#)
- Communication hormonale, [70](#)
- Communication intercellulaire, [92-95](#)
- messagers chimiques extracellulaires, [93](#)
- Communication nerveuse, introduction, 70-[73](#)
- Compétition pour un transporteur, [57](#)
- Complément,
- activation par des anticorps, [338](#)
- cascade du, [334](#)
- comme opsonine, [335](#)
- complexe d'attaque membranaire (MAC), [334-335](#)
- rôle dans l'inflammation, [335](#)
- système du [330](#), [334-335](#)
- Complexe d'attaque membranaire, [334-335](#)
- Complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Voir Molécules MHC
- rejets du transplant et, [351](#)
- Complexe moteur migrant, [494](#)
- Compliance
- des vaisseaux sanguins, [280](#)
- du poumon, [377](#)
- Comportement agressif, et testostérone, 590
- Comportement
- et hypothalamus, [125](#), [126](#)
- et stéroïdes, [222](#)
- et système limbique, [126-127](#)
- influence de la testostérone, 590
- pendant le sommeil, [134-135](#)
- Compréhension de la parole, [121](#)
- Concentration d'une solution, Mesure de la, [A-7-A-8](#)
- Conception, 584
- Conducteur, électrique, [73](#)
- Conduction par contiguité, [80](#), [81](#)
- Conduction saltatoire, [83](#), [85](#)
- Conduction. Voir Conduction par contiguité ; conduction saltatoire
- auriculoventriculaire, [250](#)
- dans le myocarde ventriculaire, [250](#)
- de la chaleur, [519](#)
- Conduit auditif externe, [167](#), [176](#)
- Conduit auditif, [165](#), [167](#), [176](#)
- Cônes et bâtonnets, [151](#), [158](#), [164](#)
- bâtonnets et vision en gris, [160-161](#)
- propriétés, [161](#)
- rhodopsine, [161-162](#)
- rôles non visuels, [165](#)
- vision des couleurs, [162](#)
- Congestion vasculaire
- des capillaires du vagin, 599
- rôle dans l'érection, [597](#)
- Contraction isovolumétrique, Voir Ventricules
- Connexons, [49](#)
- Conscience, [133](#)
- Conservation de la masse, Loi de la, [A-5-A-6](#)
- Constante de dissociation des acides, [A-29](#)
- Constipation,
- causes, [503](#)
- distension du colon, [503](#)
- Contraceptifs mécaniques, 616
- Contraception, [615](#)
- contraceptifs chimiques, 616-617
- contraceptifs oraux, 616
- diaphragme, 617
- dispositifs intrautérins, 616-617
- méthodes naturelles, 616
- méthodes, 616-617
- pilule contraceptive pour l'homme, 617
- pilule du lendemain, 617
- préservatif, 616
- produits spermicides, 616
- Contractilité du cœur, [262-263](#)
- Contraction
- concentrique, [218](#)
- excentrique, [218](#)
- isométrique, [218](#)
- isotonique, [218](#)
- Contractions haustrales, Voir Colon
- Contre-courant de la médullaire du rein, [427-429](#)
- Contrecourant rénal
- effet multiplicateur, [427-429](#)
- schéma, [430-431](#)
- Contrôle de la motricité
- anomalies, [224](#)
- mémoire procédurale et, [130](#)
- messages afférents et, [225-227](#)
- muscles squelettiques et, [223-227](#)
- paléocervelet et, [130-131](#)
- régions importantes du cerveau pour le, [120-121](#), [133](#)
- rôle des noyaux de la base, [123-125](#), [131](#), [224](#)
- rôle du cortex moteur primaire, [120](#)
- tronc cérébral et, [133](#)
- Contrôle
- extrinsèque, [12](#)
- intrinsèque, [12](#)



- Convection de la chaleur, [520](#)
- Convergence, [92](#)
- Conversion de la T<sub>4</sub> (tétraiodothyronine), [550](#)
- Copulation. Voir Rapport sexuel
- Cordages (des valves auriculo-ventriculaires), [244](#)
- Cordes vocales, [367](#)  
au cours de la déglutition, [474](#)
- Cordon ombilical, [615](#)  
à la naissance, [623](#)
- Cornée, [151](#), [164](#)  
rôle dans la réfraction, [154-155](#)
- Corona radiata, [60](#)  
et fécondation, [611](#)
- Corps calleux, [116-117](#)
- Corps ciliaire, [151](#), [152](#), [164](#)
- Corps composés chimiques, [A-1](#)
- Corps de l'estomac, [475](#)  
digestion des glucides dans, [486](#)
- Corps denses. Voir Muscle lisse
- Corps jaune, 602-603, [605](#)  
contrôle hormonal, [608-609](#)  
de la grossesse (gravidique), [605](#), [617](#)  
dégénérescence de, [605](#)  
développement, [604](#)
- Corpuscules carotidiens, [397](#) Voir Chémorécepteurs
- Cortex associatif pariéto-temporo-occipital, [118](#), [122](#)
- Cortex associatif préfrontal, [118](#), [122](#)  
influence sur le système nerveux autonome, [191](#)  
rôle dans la mémoire de travail, [130](#)
- Cortex auditif primaire, [118](#), [169](#)
- Cortex cérébral, [115](#), [116-123](#)  
et langage, [121-122](#)  
hémisphères, [122](#)  
lobes, [117-120](#)  
représentation schématique, [124](#)  
substance blanche, [117](#)  
substance grise, [117](#)  
zones d'association, [122](#)  
zones fonctionnelles, [118](#)
- Cortex d'association limbique, [118](#), [122](#)
- Cortex moteur primaire, [118](#), [120](#)  
cellules pyramidales, [223](#)  
système moteur cortico-spinal, [203-204](#)
- Cortex pariétal, [118](#), [121](#)
- Cortex prémoteur, [118](#), [121](#)
- Cortex rénal, [406-407](#)
- Cortex somatosensoriel, [118](#), [119](#)
- Cortex visuel primaire, [118](#)
- Cortex visuel, [163](#), [165](#)
- Corticosurrénale, [190](#), 552-553  
hormones sécrétées, 553, [556-558](#)  
insuffisance, [557](#)  
sécrétion anormale, [556-558](#)  
vue d'ensemble des hormones, [534](#)  
zone fasciculée, [533](#)  
hormones de la, généralités, [534](#)  
zone glomérulée, [533](#)  
hormones de la, généralités, [534](#)
- zone réticulée, [533](#)  
hormones de la, généralités, [534](#)
- Cortisol, Voir Stimuline de l'hormone corticotrope ;(ACTH)  
action permissive, [554](#)  
axe hypothalamus-hypophyso-corticosurrénal, [555-556](#)  
contrôle de la sécrétion, [540-542](#), [555-556](#)  
dans l'adaptation à une situation stressante, [554](#)  
effets anti-inflammatoires, [554-555](#)  
effets immunosuppresseurs, [554-555](#)  
et ACTH (Hormone (adréno)corticotrope)), [554](#)  
insuffisance corticosurrénale, [557-558](#)  
rythme circadien, [555-556](#)  
rôle dans la néoglucogénèse, [554](#)  
rôle dans le stress, [556](#)  
rôle dans le métabolisme énergétique, [572-573](#)  
sécrétion excessive, [556-557](#)  
système CRH-ACTH-cortisol, [540-542](#)
- Côtes, [368](#)  
moelle osseuse rouge dans les, [318](#)
- Cotransporteurs, [419](#)  
de l'intestin, [499](#)
- Couche kératinisée de l'épiderme, [355](#)
- Coup de chaleur, [449](#), [520](#)
- Couplage excitation-contraction, [208-209](#)  
du muscle cardiaque, [251](#)  
du muscle lisse, [230](#)  
du muscle squelettique, [208-209](#)  
rôle du calcium (Ca<sup>2+</sup>), [209-213](#)  
schéma de la libération du calcium (Ca<sup>2+</sup>), [211](#)
- Courant  
définition, [73](#)  
rétrograde, [82](#)  
rôle dans les potentiels graduels, [73-74](#)
- Courbe de dissociation (saturation) d'O<sub>2</sub>-Hb, 388-389  
facteurs déplaçant la, [390-391](#)  
plateau de la, [388](#)  
segment abrupt de la, 388-389
- Crâne, [113](#)
- C-réactive protéine, [269](#)
- Créatine phosphate, [219](#)  
et récupération de l'exercice, [220](#)
- Créatinine  
Dans le plasma, [316](#)  
Réabsorption tubulaire, [422](#)
- Crêtes des mitochondries, [27](#)
- Crétinisme, 551
- CRH (Stimuline de l'hormone corticotrope), [540-542](#)  
CRH-ACTH-cortisol, Système, [540-542](#), [559](#)  
rôle dans l'accouchement, [620](#)
- CRH-ACTH-cortisol, Système, 542  
et stress, [559](#)
- Cristallin, [151-152](#), [164](#)  
accommodation et, [155-158](#)
- réfraction des rayons lumineux et, [154-155](#)
- Croissance des parties molles, 543
- Croissance, 542-547. Voir Hormone somatotrope  
anomalies, 545-546  
effet de l'hormone thyroïde, [550](#)  
effet des hormones sexuelles, [544](#)  
facteurs de la, 542-543  
IGF (somatomédines), [544](#)  
somatomédines, [544](#)
- Cryptes de Lieberkühn, [498](#)
- Cryptorchidie, [588](#), [589](#)  
et oestrogènes de l'environnement, [600](#)
- Cristaux, [A-3](#)
- Culture cellulaire, [6](#)
- Cupule, [173](#)
- Curare, [197-198](#)
- Cyanose, [393](#)
- Cyanure, [393](#)
- Cycle cardiaque. Voir Cœur
- Cycle de Krebs, [27](#)
- Cycle de l'acide citrique, [26-27](#), [27-29](#)
- Cycle des acides tricarboxyliques, [27](#), [29](#)
- Cycle entérohépatique des sels biliaires, 490-492
- Cycle lumière-obscurité, [536-537](#)
- Cycle menstruel  
anorexie nerveuse et, [517](#)  
hormones et, 609-610  
oestrogènes de l'environnement et, [600](#)  
phase progestative, 610  
phase proliférative, 610  
phase sécrétoire, 610  
phases du, 609-610  
règles, 609-610  
règles, Voir cycle menstruel
- Cycle veille-sommeil, [133](#)  
hypothalamus et, [125](#)  
interactions nerveuses et, [135](#)  
neurones induisant le sommeil, [135](#)
- Cytokines  
définition, [349](#)  
production par les lymphocytes T auxiliaires, [349-350](#)
- Cytoplasme, [18](#), [20-21](#), [35](#)
- Cytosine de l'ADN (Acide désoxyribonucléique), [A-17](#)
- Cytosol, [18](#), [20](#), [33](#), [35](#). Voir Calcium (Ca<sup>2+</sup>)
- Cytosquelette, [18](#), [20-21](#), [33](#), [34-38](#)

## D

- Daltonisme, [162](#)
- De Graaf, Voir Follicule de l'ovaire
- Débit cardiaque, [259-265](#). Voir Fréquence cardiaque ; volume systolique



- au repos, [276](#), [286](#)
- contrôle du, [263](#)
- et fréquence cardiaque, [259](#)
- et pression artérielle, [303](#)
- et retour veineux, [302](#)
- et volume systolique (volume d'éjection), [259](#)
- fraction destinée aux reins, [414](#)
- pendant l'exercice, [259](#), [286](#)
- vue d'ensemble des facteurs influençant le, [263-264](#)
- Décalage horaire, [536](#)
  - mélatonine et, [537](#)
- Décibels (dB), [166-167](#)
- Décidua, [615](#)
- Déclenchement du potentiel d'action, Voir potentiel d'action
- Décompression, [395](#)
- Décrément, Propagation avec, Voir Potentiel graduel
- Défécation, [466](#)
  - et constipation, [503](#)
  - réflexe, de [503](#)
  - rôle d'un réflexe spinal [139](#)
- Défibrillation électrique, [249](#)
- Déficit en oxygène, [220](#)
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge, [159](#)
- Déglutition, [168](#), [466](#), [473-475](#)
  - centre bulbaire, [473](#)
  - étape oesophagienne, [475](#)
  - étape oropharyngée, [474](#)
  - réflexe de, [473](#)
  - rôle des cordes vocales, [367](#)
  - rôle du sphincter inférieur de l'oesophage
  - rôle du sphincter supérieur de l'oesophage, [475](#)
- Déhydroépiandrosterone. Voir DHEA
- Délétion clonale, [350](#)
- Delivrance. Voir Accouchement
  - du placenta, [622-623](#)
- Démence
  - dans le SIDA, [347](#)
  - maladie d'Alzheimer's, [130](#)
- Dénaturation des protéines, Voir Protéines
- Dendrites
  - convergences de synapses, [85](#)
  - dans la substance grise, [117](#)
  - des neurones, [78-79](#)
  - et neurones postsynaptiques, [90](#)
- Dents, [472](#)
  - par ingénierie génétique, [7](#)
- Déphosphorylation, [57](#)
- Dépolarisation
  - définition, [72](#)
  - et potentiel de membrane, [72](#)
  - seuil de déclenchement du potentiel d'action, [75](#)
- Dépression
  - et appétit, [516](#)
  - rôle de neurotransmetteurs du système limbique, [127](#)
- Derme, [356](#)
- Désensibilisation aux drogues addictives, [91](#)
- Déshydratation
  - effet de l'ingestion d'alcool, [434](#)
  - et hypertonie du LEC (liquide extracellulaire), [449-450](#)
- Desmosomes, [48](#)
  - du muscle cardiaque, [245](#)
- Désoxyhémoglobine, [387](#)
- DHEA (déhydroépiandrosterone), [556](#)
  - et sécrétion du placenta, [618-620](#)
  - hypersécrétion de, [557-588](#)
  - rôle dans le vieillissement, [557](#)
- Diabète insipide, [450](#), [567](#)
- Diabète non-insulino dépendant, [568](#)
- Diabète sucré
  - de type I, [350](#), [568](#)
  - de type II, [568](#)
- Diabète(sucré), [350](#), [567-570](#)
  - acidose métabolique dans le, [460-567](#)
  - complications à longue échéance, [568-569](#)
  - effets aigus du manque d'insuline, Schéma des, [570](#)
  - et métabolisme des glucides, [567](#)
  - et métabolisme des lipides, [567](#)
  - et métabolisme des protéines, [567-568](#)
  - et obésité androïde, [517](#)
  - plasma glucose concentration and, [420](#)
  - traitement du, [568-569](#)
  - transporteurs du glucose, [57-565](#)
  - types de, [567](#), [568](#)
- Dialyse péritonéale continue ambulatoire, Voir Dialyse
- Dialyse
  - dialyse péritonéale ambulatoire continue
  - hémodialyse, [435](#)
- Diapason, [166-167](#)
- Diaphragme Voir Contraceptifs
- Diaphragme, [368-369](#)
  - et vomissements, [479](#)
  - muscle inspiratoire, [372](#)
- Diaphyse, [543](#)
- Diarrhée
  - et acidose métabolique, [460](#)
  - et intestin grêle, [501-502](#)
  - et intolérance au lactose, [495](#)
- Diastole, [255](#)
  - et circulation coronaire, [265](#)
  - souffle diastolique, [258](#)
- Diencephale, [115](#), [125](#)
- Différentiation sexuelle, [588](#)
  - erreurs de, [588](#)
- Diffusion nette, [51](#)
  - et loi de la diffusion de Fick, [52](#)
- Diffusion, [51](#) Voir Capillaires
  - comparaison au transport actif, [57](#)
  - et échanges gazeux pulmonaires, [384-386](#)
  - et transport membranaire, [60](#)
  - facilitée, [57](#)
  - loi de Fick, [52](#)
- Diffusion
  - facilitée, [57](#)
  - simple, [57](#)
- Digitaline, [252](#)
- dans l'insuffisance cardiaque, [265](#)
- Di-iodotyrosine (DIT), [548-550](#)
  - échange ; transport gazeux ; cœur
  - Appareil respiratoire
  - combiné à l'hémoglobine, [318](#)
  - dans le plasma, [316](#)
  - diffusion dans les capillaires, [293](#)
  - et capillaires systémiques, [386-387](#)
  - et chémorécepteurs centraux, [398-399](#)
    - et air alvéolaire, [384-385](#)
    - et centre respiratoire, [399](#)
  - et cycle de l'acide citrique, [27-29](#)
  - et homéostasie, [7](#), [9](#)
  - et mal aigu des montagnes, [394](#)
  - et placenta, [615](#)
  - et saturation de l'hémoglobine (%Hb), [390](#)
    - dissolution du, [391](#)
  - et ventilation, [398-399](#)
  - système-tampon de l'hémoglobine, [457](#), [A-32](#)
- Diploïdie, [584](#), [A-20](#)
- Disaccharides, [A-12](#)
  - dans la bordure en brosse de l'épithélium de l'intestin grêle, [495](#)
  - digestion des, [466](#)
- Discrimination, Pouvoir de, Voir Récepteurs
  - [2,3-disphosphoglycérate](#) (BPG)
  - acclimatation à l'altitude et, [394](#)
  - effet sur la courbe de saturation de l'hémoglobine, [390-391](#)
- Disque intercalaire, [243-246](#)
- Dissolution du caillot
  - drogues capables de, [325](#)
  - et accidents vasculaires cérébraux, [114](#)
- Distension
  - constipation and, [503](#)
  - duodénale, [479](#)
  - gastrique et évacuation de l'estomac
  - intestinale et intolérance au lactose, [495](#)
  - rôle durant la phase gastrique de la sécrétion de l'estomac, [483](#)
- Distension
  - de la vessie, [436-437](#)
  - des artérioles, [287-288](#)
  - des poumons, [370-371](#), [396-397](#)
  - du muscle lisse, [234](#)
  - du muscle squelettique, [217](#), [225-226](#)
- Diurèse aqueuse, [434](#)
- Diurétiques, [418](#)
- Divergence des rayons lumineux, [153-154](#)
- Divergence, [92](#)
- Division cellulaire, [A-25-A-28](#)
  - méiose, [A-25-A-27](#)
  - mitose, [A-25](#)
  - mutations, [A-27-A-28](#)
- Dominance sympathique, [187](#)
  - situations de, [189-190](#)
- Donneurs et receveurs universels de sang, [343](#)
- Dopage par le sang, [320](#)



## Dopamine

- comme inhibiteur de la prolactine (PIH), [625](#)
- comme neurotransmetteur, [88](#)
- dans la maladie de Parkinson, [91](#), [125](#)
- et cocaïne, [91](#)
- et émotion, [127](#)
- groupe respiratoire dorsal, Voir Centre respiratoire
- Double couche lipidique de la membrane cellulaire, [44](#)
- importance de la solubilité des substances, [50](#)
- rôle de la, [46](#)
- Double liaison, [A-11](#)
- Douleur, [149-150](#). Voir Analgésie
- chronique, [150](#)
- et acupuncture, [150](#), [151](#)
- Douleurs menstruelles, 609
- prostaglandines et, [596](#)
- Down's syndrome, 602
- « Down regulation » des cellules-cibles, [532](#)
- Drogues psychoactives, [127](#)
- Drogues. Voir Chimiothérapie
- absorption dans la bouche, 473
- absorption par la peau, 356
- antidépresseurs, [127](#)
- calcium bloqueurs et fonction cardiaque, [251-252](#)
- élimination par le système de sécrétion des anions organiques, [424](#)
- et barrière hémato-encéphalique, [114](#)
- et placenta, [615](#)
- et transmission synaptique, [91-92](#)
- excrétion rénale, [406](#)
- immunosuppressives, [7](#)
- médicaments apparentés à l'aspirine, [149](#)
- médicaments dissolvant le caillot, [325](#)
- pour la traitement du diabète, 568
- psychoactives, [127](#)
- vomissement et chimiothérapie, [479](#)
- Duodénum
- absorption, [495](#)
- arrivée de la bile dans le, 489
- constituant du tube digestif, [467](#)
- dans l'ensemble des hormones, [535](#)
- et évacuation de l'estomac, [477](#), 478-479
- hormones sécrétées par le 478
- segmentation, [494](#)
- Durée de la contraction
- muscle cardiaque, [252](#)
- muscle lisse, [234](#)
- muscle squelettique, [213](#)
- Dynorphine, [150](#)
- Dyslexie, [122](#)
- Dysménorrhée, 609
- Dyspnée, [393](#), [399-400](#), [400](#)
- Dystonie, [198](#)

## E

- Eau (H<sub>2</sub>O) libre,
- excrétion rénale, [434](#)
- hyperhydratation, 450
- importance pour l'osmolarité du LEC, [449](#)
- importance pour le bilan hydrique, 450-[451](#)
- Eau dans l'organisme (H<sub>2</sub>O), [434](#). Voir Bilan de l'eau ; Eau libre ; hormones hydrophiles ; Reins ; Osmose ; Soif ; Réabsorption tubulaire
- dans la chaîne de transport des électrons, [29](#)
- dans la salive, [472](#)
- dans les fèces, [451](#), 504
- déficit, réabsorption en réponse au, [432](#)
- eau du plasma, [315-316](#)
- excès, réabsorption en réponse à l', [432-433](#)
- gradient osmotique de la médullaire rénale, [427-429](#)
- hormone antidiurétique et, [429-434](#), 538
- hydrolyse, rôle dans la digestion, [466-467](#)
- hypertonie, [427](#)
- hypotonie, [427](#), 450
- intoxication par l'eau, 450
- eau provenant du métabolisme, [451](#)
- isotonie, [427](#)
- peptide natriurétique auriculaire, [418](#)
- perte par l'appareil respiratoire, [366](#)
- réabsorption du sodium (Na<sup>+</sup>) et, [421](#), [503-504](#)
- [répartition](#), [445](#)
- tonicité d'une solution, [55](#)
- variabilité des apports, [444](#)
- Eau produite par le métabolisme, [451](#)
- Échanges gazeux, [383-387](#)
- altitude, effet de l', [394-395](#)
- dans les capillaires capillaires, 386-387
- dans les capillaires pulmonaires, [384-386](#)
- dans les poumons, [367-368](#), [383-387](#)
- dans les tissus, 386-387
- diffusion nette de l'oxygène (O<sub>2</sub>), 387
- diffusion nette du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), 387
- du gaz alvéolaire, [384-385](#)
- échanges gazeux anormaux, 386
- gaz du sang anormaux, [392-394](#)
- rôle de la différence de pression partielle, [384-385](#), 386
- schéma des, [385](#)
- Écosanoïdes, [596](#)
- Écoulement du sang dans un vaisseau, [276](#)
- Écoulement laminaire, [258](#)
- Écoulement passif de courant, [73](#)
- Effecteurs, [13](#)
- dans l'arc réflexe, [138](#)
- et récepteurs muscariniques des effecteurs, [191](#)
- organes, [110](#)
- Effet détergent Voir Sels biliaires
- Effet placebo, [151](#)

- Éjaculation, [594](#), [596](#), 599
- contenu du sperme éjaculé, 599
- émission, 599
- rôle d'un réflexe spinal, [139](#)
- volume éjaculé, 599
- Éjaculation
- phase d'émission
- phase d'expulsion, 599
- Élasticité des poumons, [377](#)
- Élastine, [5](#), [48](#)
- de la paroi artérielle, [280](#)
- du derme, 356
- du tissu conjonctif pulmonaire, [377](#)
- Électrocardiogramme (ECG), [252-253](#)
- dérivations, [253](#)
- et événements du cycle cardiaque, [253-254](#)
- ondes de l', [253-254](#)
- espace PR, [254](#)
- intervalle TP, [254](#)
- onde P, [253-254](#)
- onde QRS, [253](#)
- onde T, [253](#)
- segment, [254](#)
- utilisation pour le diagnostic, [254-255](#)
- Électroencéphalogramme (EEG), [123](#)
- dans le sommeil, [134](#)
- plat (mort cérébrale)
- Électrolytes, [A-7](#)
- excrétion dans l'urine, [414](#)
- Électromagnétique
- spectre, [153](#)
- Électron
- chaîne de transport, [29](#)
- couches concentriques, [A-2](#)
- liaison covalente, [A-4-A-5](#)
- nuage d', [A-1](#)
- Élément contractile du muscle, [217](#)
- Élément de réponse aux hormones (HRE), [100-102](#)
- Élément élastique en série du muscle, [217](#)
- Éléments chimiques, [A-1](#)
- caractéristiques des, [A-2](#)
- équations équilibrées, [A-6](#)
- Éléphantiasis, [298](#)
- Élimination. Voir Reins, Produits de déchet
- des hormones, [532](#)
- et homéostasie, 8
- par les cellules, 3
- Émail dentaire, [472](#)
- Embolie, [267](#), [325-326](#)
- Embryon, 584
- Émétique, [479](#), [481](#)
- Emmétropie, [157-158](#)
- Émotions
- et hypothalamus, [125](#), 542
- et ménopause, 610
- et motilité gastrique, [479](#)
- et obésité, [516](#)
- et récepteurs de la douleur, [149](#)
- et système limbique, [126](#)
- et ulcère peptique, [485](#)
- et vomissement, [479](#)



- phéromones, [180](#)
- rôle de neurotransmetteurs, [127](#)
- Emphysème
  - et échanges gazeux, [52](#), [386](#)
  - et obstruction des voies aériennes, [376–377](#)
- Émulsion lipidique, [491](#)
- Enclume, [168](#), [176](#)
- Endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur, [25](#)
- Endocytose, [59–60](#)
  - types d', [25](#)
- Endomètre, [609](#)
  - blastocyste, implantation du, [613–615](#)
- Endorphines, [150](#). Voir endorphines
  - Acupuncture, et endorphines, [151](#)
- Endothéliales, cellules
  - de la paroi des capillaires, [291–292](#)
  - des artérioles, sécrétion des, [285–287](#)
  - rôles, [287](#)
- Endothéline, [286–287](#)
- Endothélium, [245](#)
- Énergie thermique, [512](#)
- Énergie
  - chaîne de transport des électrons, [27](#)
  - de l'ATP (triphosphate d'adénosine), [32](#)
  - en condition aérobie, [29–32](#)
  - et cycle de l'acide citrique, [27](#)
  - et glycolyse, [27](#)
- Engelures, [522](#)
- Enjambement, Voir Chromosome [587](#), [A-26](#)
- Enképhalines, [150](#)
- Entérogastriques, [478](#)
- Entérokinase, [486–487](#)
  - de la bordure en brosse, [495](#)
- Entraînement des rythmes endocrines, [531](#)
- Environnement, facteurs de [I](#)
  - et alimentation, [516](#)
  - et horloges biologiques, [536](#)
  - œstrogènes der [I](#), [600](#)
  - rôle dans la croissance, [543](#)
- Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), [418](#)
  - médicaments inhibiteurs, [418](#)
- Enzymes Oxydants, Voir Peroxysomes
- Enzymes pancréatiques, [486–487](#)
  - amylase, [486](#), [487](#)
  - enzymes protéolytiques, [486–487](#)
  - et digestion dans l'intestin grêle, [495](#)
  - lipase, [486](#), [487](#)
- Enzymes, [A-6](#)
  - de la membrane cellulaire, [46](#)
  - des lysosomes, [24](#)
  - des mitochondries, [27](#)
  - des péroxysomes, [26](#)
  - digestifs, propriétés résumées [496](#)
  - du cytosol, [27](#), [33](#)
  - du pancréas, [486–487](#)
  - effet des variations du pH, [455](#)
  - hydrolytiques, [24](#), [466](#)
  - oxydants, [26](#)
- Éosinophiles, [316](#), [327](#)
- Activation par des lymphocytes T
  - auxiliaires, [350](#)
  - facteur chimiotactique des, [354](#)
  - rôles, [328](#)
- Épendyme, cellules de l', [113](#)
- Épicarde, [245](#)
- Épiderme, [355–356](#) Voir Cellules de
  - granstein ; Cellules de Langerhans ; kératinocytes
  - cellules spécialisées de [I](#), [356–357](#)
- Épididyme, [584](#), [594](#)
  - rôle, [595](#), [596](#)
  - situation, [594](#), [596](#)
- Épilepsie, [123](#)
- Épiphyse, [528](#), [536–537](#)
  - et puberté, [594](#)
  - hormones produites, généralités, [535](#)
- Épiphyse, [543](#)
- Épithelial, tissu, [3](#)
  - de l'estomac, [5](#)
  - jonctions étanches du, [48–49](#)
- Épithéliales, cellules
  - de la muqueuse digestive, [467](#)
  - de la muqueuse gastrique, [481](#)
  - des villosités de l'intestin grêle, [497](#)
- Équation de Henderson-Hasselbalch, [A-30](#)
- Équations chimiques, [A-5–A-6](#)
- Équations équilibrées, [A-6](#)
- Équilibre acido-basique, [442](#), [453–461](#)
  - chimie de [I](#), [A-29–A-36](#)
  - déséquilibres, [460–461](#), [A-33–A-36](#)
  - et appareil respiratoire, [458](#)
  - illustrations schématisques, [A-34–A-35](#)
  - rôle des reins, [406](#), [458–460](#)
  - systèmes-tampons chimiques, [456–458](#)
- Équilibre, Rôle de l'appareil vestibulaire, [172–175](#)
- Équivalent énergétique d'O<sub>2</sub>, [513](#)
- Érasistratus, [279](#)
- Érection, [597–599](#)
  - centre médullaire, [597](#)
  - dysfonction érectile, [598–599](#)
  - réflexe d', [597–598](#)
  - rôle du monoxyde d'azote (NO), [287](#)
- Érythroblastose foetale, [343](#)
- Érythrocytes, [314](#), [317–321](#). Voir Groupes sanguins
  - absence d'organites, [318](#)
  - absence de noyau, [318](#)
  - anémie falciforme, [320](#)
  - anémie, [319–320](#)
  - constituants des, [316](#)
  - dans le caillot, [323](#)
  - dopage par transfusion [320](#)
  - forme des, [317](#)
  - hémoglobine dans les, [317–318](#)
  - numération, [328](#)
  - polycythémie, [320–321](#)
  - remplacement par la moelle osseuse, [318](#)
  - rôle dans la viscosité du sang, [277](#)
- Érythropoïèse, [318](#)
  - dans l'anémie nutritionnelle, [319](#)
  - polycythémie primaire, [321](#)
- polycythémie secondaire, [321](#)
  - rôle de l'érythropoïétine rénale, [318–319](#)
- Érythropoïétine de synthèse, [320](#)
- Érythropoïétine, [318–319](#), [535](#)
  - érythropoïétine de synthèse, [319](#)
  - et dopage, [320](#)
  - production rénale, [406](#)
- Espace mort anatomique, [380–381](#)
- Espace mort
  - alvéolaire, [383–384](#)
  - anatomique, [382–383](#)
- Estomac, [5](#), [475–486](#). Voir Chyme ; Suc gastrique ; Vomissement
  - absorption de l'évacuation, [477–479](#)
  - absorption de la sécrétion, [482–484](#)
  - alcool, absorption de [I](#), [486](#)
  - anatomie, [476](#)
  - aspirine, absorption de [I](#), [486](#)
  - barrière muqueuse de [I](#), [485](#)
  - brassage du chyme, [476–477](#)
  - mucus, [481–482](#)
  - protection de la muqueuse gastrique, [484–485](#)
  - brûlures d'estomac, [475](#)
  - cryptes, [481](#)
  - dans le vomissement, [479](#)
  - défense contre les germes, [357](#)
  - évacuation de [I](#), [477–479](#)
  - sécrétion de gastrine par, [482](#), [483](#)
  - gastrine, généralités [535](#)
  - glandes, [480–484](#)
  - place dans le tube digestif, [467](#)
  - réflexe entérogastrique, [478](#)
  - relâchement, [476](#)
  - rythme électrique de base, [476](#)
  - sécrétion d'acide chlorhydrique, [481](#)
  - sécrétion du facteur intrinsèque, [482](#)
  - sécrétion du pepsinogène, [481](#)
  - sécrétions [480–482](#)
  - stockage des aliments, [476](#)
  - ulcère, [485](#)
  - vitesse d'évacuation, facteurs de la, [477–478](#)
- État postprandial, [564](#), [566](#), [570–571](#)
- État stable, [51](#)
- Éternuement, [357](#)
  - et incontinence urinaire, [437](#)
- Éthique
  - et recherche sur les cellules-souches, [7](#)
  - et traitement par l'hormone somatotrope, [547](#)
- Étrier, [168](#), [176](#)
  - Fenêtre ovale et, [169](#)
- Eupnée, [393](#)
- Évaporation, et perte de chaleur [520](#)
- Événement déclenchant
  - comme cause de modification du potentiel de membrane, [72](#)
  - du potentiel graduel, [73](#)
- Excitabilité neuromusculaire, [573](#)
- Excitables, tissus, [61](#), [71–72](#)
- Excitation au cours du rapport sexuel, phase d' [597](#)



dans le sexe féminin, [599](#)  
 dans le sexe masculin, [597](#)  
 Excitation du coeur, Voir Coeur  
 Exercice aérobie, [32](#)  
   et énergie, [29-32](#)  
   et phosphorylation oxydative, [219](#)  
 Exercice anaérobie, [29-30](#), [32](#)  
   et glycolyse, [220](#)  
 Exercice d'endurance-  
   débit cardiaque dans l', [259](#)  
   phosphorylation oxydative, [219](#)  
 Exercice. Voir Exercice aérobie ; Exercice  
   anaérobie ; Exercice d'endurance ;  
   à forte puissance, [22](#)  
   dopage par le sang, [320](#)  
   comme cause d'acidose métabolique, [460](#)  
   consommation d'oxygène (O<sub>2</sub>) pendant la  
     récupération, [220](#)  
   consommation d'énergie au cours de l',  
     [513](#)  
   débit cardiaque au cours de l', [259](#), [286](#)  
   et acclimatation, [449](#)  
   et diabète sucré, [568](#)  
   et douleur, [150](#)  
   et perte de liquide, [449](#)  
   et température, [449](#)  
   et vols spatiaux, [224](#)  
   insuffisance d'exercice dans l'obésité, [516](#)  
   résistance des artérioles au cours de, [285](#)  
 Exocytose, [24](#), [59](#), [60-61](#)  
 Exophtalmie, [552](#)  
 Expiration active, [373](#), [375](#)  
 Expiration forcée, [373](#), [375](#), [380](#)  
 Expiration, [373](#), [374](#)  
   dans les bronchopneumopathies  
     chroniques obstructives, [377](#)  
   expiration forcée, [373](#), [375](#)  
 Expiratoires,  
   muscles, [373](#)  
   neurones, [396](#)  
 Expression. Voir Langage  
 Extrasystole ventriculaire, [249](#)

## F

Facteur d'activation plaquettaire (PAF), [265](#)  
 Facteur de croissance des lymphocytes B,  
   [345](#), [349](#)  
 Facteur Hageman, [324](#), [325](#)  
 Facteur inhibiteur de la migration des  
   macrophages, [349](#)  
 Facteur intrinèque  
   anémie pernicieuse et, [319](#)  
   rôle dans l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>,  
     [482](#)  
   sécrétion par les cellules pariétales, [481](#)  
 Facteur Rh, [343-344](#)  
 Facteur X, [323-324](#)  
 Facteur XII, [324](#), [325](#)  
 Facteurs de croissance de type insuline  
   (IGF), Voir Somatomédine [544](#)  
 Facteurs de signalisation des gènes, [A-27](#)

Facteurs protéiques stimulant et inhibant la  
   croissance des nerfs, [113](#)  
 FAD (flavine adénine dinucléotide), [29](#)  
 FADH<sub>2</sub> dans la chaîne de transport des  
   électrons, [29](#)  
 Faim, [514](#)  
 Faisceau de His, [247](#)  
 Faisceaux ascendants dans la moelle, [136](#)  
 Faisceaux dans le système nerveux central,  
   [137](#)  
 Faisceaux descendants dans la moelle  
   épinrière, [136](#)  
 Fatigue, [214](#)  
   et glycolyse [20](#)  
   et hypothyroïdie, [551](#)  
 Fèces. Voir Diarrhée  
   bilirubine dans les, [492](#)  
   constipation, [503](#)  
   contenu en eau, [451](#), [504](#)  
   élimination, [503](#)  
   mouvement de masse du côlon, [502-503](#)  
   stéatorrhée, [487](#)  
 Fécondation  
   et chromosomes sexuels, [587](#)  
   modalité, [612](#)  
 Féminisation, [588](#)  
 Fenêtre ovale, [176](#)  
   et discrimination du timbre, [171](#)  
 Fenêtre ronde, [169](#), [176](#)  
 Fer  
   absorption dans l'intestin grêle, [501](#)  
   anémie par manque de fer, [319](#)  
   besoin des bactéries en fer, [333](#)  
   dans l'hémoglobine, [317-318](#)  
   endocytose spécifique du, [25](#)  
   transport par des protéines plasmatiques,  
     [317](#)  
 Fertilité  
   période de fertilité [611](#)  
   rôle du volume et de la composition du  
     sperme, [599](#)  
 Fibre préganglionnaire, [186](#), [192](#)  
 Fibres adrénérgiques, [186](#)  
 Fibres afférentes, [111](#)  
   des nerfs rachidiens, [136-137](#)  
 Fibres blanches du muscle squelettique, [221](#)  
 Fibres de Purkinje, [247-249](#)  
   comme foyer ectopique, [249](#)  
   rôle dans l'excitation ventriculaire  
 Fibres efférentes, [111](#)  
   des nerfs spinaux, [136-137](#)  
 Fibres extrafusales, [225](#)  
 Fibres musculaires rapides, [220-221](#)  
 Fibres musculaires squelettiques  
   adaptation, [221-222](#)  
   ATP (adénosine triphosphate), mode de  
     production, [219-220](#)  
   atrophie, [223](#)  
   caractéristiques, [221](#)  
   créatine phosphate, comme stock d'énergie  
     [219](#)  
   fibres glycolytiques, [221](#)  
   fibres oxydatives, [221](#)

  glycolyse, [219-221](#)  
   hypertrophie, [222](#)  
   influence de la génétique, [221](#)  
   phosphorylation oxydative, [219](#)  
   testostérone, influence de la [223](#)  
   types de, [220-221](#)  
     récepteurs musculaires, [225-227](#)  
     vitesse de contraction, [220-221](#)  
 Fibres myélinisées, [83-85](#)  
   conduction saltatoire, [85](#)  
 Fibres rouges, [221](#)  
 Fibrillation du coeur, [249](#)  
 Fibrine, [323](#)  
 Fibrinogène, [323](#)  
   Dans le sperme, [595](#)  
 Fibrinolysine, [595](#)  
 Fibroblastes, [48](#), [267](#), [325](#)  
   du tissu cicatriciel, [333](#)  
 Fibronectine, [48](#)  
 Fibrose pulmonaire, [377](#)  
   effet sur les échanges gazeux, [386](#)  
 Fièvre, [523-524](#)  
   pyrogènes endogènes, [333](#), [523-524](#)  
   rôle de l'interleukine l', [345](#)  
 Filaments épais, [204](#)  
   du muscle lisse, [228](#)  
   glissement des filaments, [207](#)  
   myosine comme constituant, [204-206](#)  
   ponts d'union, [207-208](#)  
   structure, [206](#)  
 Filaments fins  
   actine, comme constituant [206-207](#)  
   composition, [207](#)  
   du muscle cardiaque, [235](#)  
   glissement des filaments, [207](#)  
   longueur optimale (l<sub>0</sub>) et, [217](#)  
 Filaments intermédiaires, [34](#), [35](#)  
   contraintes mécaniques et, [37](#)  
   dans le muscle lisse, [228](#)  
 Filariose, [298](#)  
 Filtration glomérulaire, [408-409](#), [410-414](#)  
   artérioles afférentes, [413](#)  
   clairance plasmatique et, [425-427](#)  
   contrôle de la, [412-413](#)  
   débit filtré (DFG), [412-414](#)  
   effet du réflexe des barorécepteurs, [413](#)  
   filtration du sodium (Na<sup>+</sup>), [447-448](#)  
   forces agissant sur, [411-412](#)  
   pression artérielle, effet de, [413-414](#)  
   pression colloïde osmotique du plasma,  
     [412](#)  
   pression dans les capillaires, [411-412](#)  
   pression hydrostatique dans la capsule de  
     Bowman, [412](#)  
   pression nette de filtration, [412](#)  
 Filtration rénale  
   fentes de filtration, [411](#)  
   fraction filtrée, [425](#), [427](#)  
   quantité filtrée, [419](#)  
 Flagelle,  
   du spermatozoïde, [36](#), [592](#)  
   microtubules dans le, [34](#)  
 Foetus dans le sac amniotique, [614](#)



Foie, [467](#). Voir Bile  
 anatomie, [490](#)  
 cycle entérohépatique, [490–492](#)  
 débit sanguin, [489](#)  
 détoxification par, [488](#), [503](#)  
 dopage par les stéroïdes, effets délétères [222](#)  
 et cholestérol sanguin, [269](#)  
 fonctions, [488–489](#)  
 hépatocytes, [488–489](#)  
 hormones produites, généralités [535](#)  
 inactivation des hormones, [532](#)  
 lipides, apport au foie, [501](#)  
 lobules, [489](#)  
 rôle dans la synthèse des protéines plasmatiques, [317](#)  
 rôle dans le métabolisme énergétique, [564](#)  
 schéma de la vascularisation, [489](#)  
 sinusoides, [489](#)  
 stockage du glycogène, [33](#)  
 système nerveux autonome, effets du, [189](#)

Follicule de l'ovaire, [547–548](#), [601–602](#)  
 de De Graaf, [605](#)  
 cellules folliculaires, [603](#)  
 développement, [604](#)  
 pendant la phase folliculaire, [603](#)  
 follicle préovulatoire, [605](#)  
 follicules primaires, [601–602](#)  
 follicules secondaires, [602](#)  
 vue au microscope électronique, [605](#)  
 formation du follicule mature, [605](#)  
 ou follicule secondaire, Voir Follicule de l'ovaire  
 ou follicule tertiaire. Voir Follicule de l'ovaire  
 ou follicules de la thyroïde, [547–548](#)  
 cellules folliculaires, [547–548](#), [549–550](#)

Fonctions végétatives, [115](#)

Fongicides, [600](#)

Force active, Voir Transport membranaire

Force passive dans le transport membranaire, [50](#)

Formation réticulaire, [133](#)

Formule pondérale, [A-6–A-7](#)

Fovéa, [164](#)

Foyer ectopique, [249](#)

Fragment de liaison à l'antigène (Fab), [337–338](#). Voir Anticorps

Fréquence cardiaque  
 bradycardie, [255](#)  
 contrôle, [261](#)  
 déterminants, [303](#)  
 effet du système nerveux parasympathique, [260–261](#)  
 effet du système nerveux sympathique, [260–261](#)  
 effet sur le débit cardiaque, [259](#)  
 rôle du noeud sinusal, [259–260](#)  
 tachycardie, [255](#)

Fréquence du potentiel d'action, [83](#)

Frisson, [520–521](#)  
 et fièvre, [524](#)

Froid  
 et sécrétion de l'hormone thyroïdienne, [550](#)  
 frisson, [522](#)  
 gelures, [522](#) engelures  
 homéostasie, exemple de, [8](#)  
 hypothermie, [522](#)  
 hypothyroïdie, [551](#)  
 réponses au, [522–523](#)

Fructose, [466](#)

FSH (hormone folliculo-stimulante), [534](#)  
 effet sur les cellules de Sertoli, [593](#)  
 effet sur les testicules, [593–594](#)  
 effets, généralités [538](#)  
 et corps jaune, [608](#)  
 et cycle ovarien, [606](#)  
 et ovulation, [607–608](#)  
 pendant la phase folliculaire, [606](#)  
 rôle dans la spermatogenèse, [593–594](#)

Fuite valvulaire, [258](#)

Fundus de l'estomac, [475](#)

Fuseau musculaire, [225](#)  
 rôle du, [226](#)

**G**

GABA (acide gamma-aminobutyrique)  
 astrocytes et, [112](#)  
 comme neurotransmetteur, [88](#)  
 toxine tétanique et, [92](#)

Galactose  
 absorption dans l'intestin grêle, [499](#)  
 digestion du, [466](#)

Galien, [279](#)

Gamètes, [583](#), [585](#)

Gamétogenèse, [583](#), [585](#), [587](#)  
 arrêt à la ménopause, [610–611](#)  
 comparaison entre les deux sexes, [602](#)  
 dans le sexe féminin, [601–602](#)  
 dans le sexe masculin, [584](#), [591–592](#)

Gamma globulines, [317](#)

Ganglion rachidien, [136](#)

Ganglion, [136](#), [164](#)

Ganglion de la racine postérieure, [136](#)

Ganglions lymphatiques, [297](#)

Ganglions prévertébraux sympathiques, [186](#)

Gangrène, [569](#)

Gastrine, [477–478](#), [482](#), [504](#), [535](#)  
 réflexe gastrocolique, [502–503](#)  
 sécrétion, rôle des protéines, [483](#)

Gaz intestinal, émission de, [504](#)

Gènes  
 activation par les hormones lipophiles, [100–102](#)  
 ADN(acide désoxyribonucléique)et, [A-17](#), [A-24–A-25](#)  
 contrôle de l'expression des, [A-24–A-25](#)

Génétique  
 emphysème, génétique de l', [376–377](#)  
 hémophilie, [326](#)  
 obésité, [516](#)  
 protéines d'horloge et, [536](#)  
 rôle dans la croissance, [543](#)

type de fibres musculaires et, [221](#)

Génie génétique et hormone somatotrope [547](#)

Gerçure, [356](#)

Gestation, Voir Grossesse  
 Phases de la, [619](#)

GH. Voir Hormone de croissance

GHIH (inhibine de l'hormone somatotrope), [540](#), [544–545](#)

Ghréline, [514–515](#)

GHRH (growth hormone-releasing hormone), [540](#), [544–545](#)

Gigantisme, [546](#)

Gland du pénis, [597](#)

Glande mammaire. Voir Seins ; Lactation

Glande pituitaire, Voir Hypophyse.

Glandes bulbouretrales, [584](#), [595](#)  
 siège et rôle, [596](#)

Glandes de l'estomac, [481](#)

Glandes exocrines, [3–4](#)  
 canal excréteur, [4](#)  
 de l'estomac, [481](#)  
 de la muqueuse digestive, [467](#)  
 de la peau, [356](#)  
 effets du système nerveux autonome, [189](#)

Glandes lacrymales, [151](#)

Glandes pyloriques, [481](#)

Glandes salivaires, [467](#), [472](#)  
 effets du système nerveux autonome, [189](#)

Glandes sébacées, [356](#)

Glandes sexuelles accessoires masculines, [584](#)

Glandes sexuelles accessoires, [583](#)  
 formation du sperme, [595](#)  
 rôle, [595](#)

Glandes sudorales, [356](#)  
 dans la réponse de fuite ou combat, [190](#)  
 système nerveux autonome, effets du, [189](#)

Glandes surrénales, [190](#), [528](#), [552–560](#). Voir catécholamines ; DHEA ; glucocorticoïdes ; minéralocorticoïdes  
 anatomie, [553](#)  
 insuffisance surrénale, [557–558](#)

Glandes, généralités, [3](#)

Glaucome, [152](#)

Glissement des filaments  
 comme tapis roulant, [36](#)  
 dans le muscle lisse, [229](#)  
 dans le muscle squelettique, [207](#)

Globine, [317](#)

Globule polaire secondaire, [602](#)

Globule polaire  
 premier, [602](#)  
 second

Globules rouges, Voir Erythrocytes

Glomérulaires, capillaires, [407](#)  
 parois, [411](#)  
 pression dans les, [411–412](#)

Glomérule, [179](#), [407](#)  
 filtration du sodium, [447](#)  
 vue au microscope électronique, [409](#)

Glossopharyngé, nerf, [132](#)

Glotte, [474](#)



dans le vomissement, [479](#)

Glucagon, [534](#)

- action sur les lipides, [571](#)
- action sur les protéines, [571](#)
- action sur les glucides, [571](#)
- en phase digestive, [571](#)
- interaction avec l'insuline, [571-572](#)

Glucides de la membrane cellulaire, [45](#)

- comme marqueurs du soi, [46-47](#)

Glucides, [A-10](#)

- absorption dans l'intestin grêle, [499-499](#)
- catabolisme, [562](#)
- composition chimique, [A-10](#)
- digestion dans le corps de l'estomac, [486](#)
- digestion dans bordure en brosse intestinale, [495](#)
- digestion des, [466](#), [496](#)
- digestion par l'amylase pancréatique, [487](#)
- et diabète, [567](#)
- et glucagon, [571](#)
- et insuline, [565](#)
- glucides de la membrane, [45](#)
- stockage des, [563](#)
- types de, [A-10](#)

Glucocorticoïdes, [553](#). Voir Cortisol

- dans l'inflammation, [333](#)
- effets métaboliques, [554-555](#)

Glucose, [30](#). Voir Diabète, Insuline

- absorption dans l'intestin grêle, [499](#)
- apport au cerveau, [114](#), [563](#)
- clivage du maltose par la salive, [472](#)
- cortisol et, [554](#)
- dans le plasma, [316](#)
- digestion, [466](#)
- et traitement du diabète, [569](#)
- forme absorbable des glucides, [466](#)
- glucagon et, [571](#)
- insolubilité dans les lipides, [50](#)
- insuline et, [565](#)
- peptide insulinoïde dépendant du glucose (GIP), [505](#), [535](#), [566](#)
- réabsorption tubulaire, [419-421](#)
- rôle dans la satiété [515](#)
- seuil rénal, [420](#)
- stockage du, [562](#)
- stockage temporaire du, [443-444](#)
- transport maximal tubulaire ( $T_m$ ), [419-420](#)
- transport par diffusion facilitée, [57](#)
- transporteurs du (GLUT), [565](#)

Glutamate

- astrocytes et, [112](#)
- comme neurotransmetteurs, [88](#)
- dans les accidents vasculaires cérébraux, [114](#)
- en saveur d'umami, [177](#)

Glycérol, [562](#)

Glycine, [88](#)

Glycogène, [562](#), [A-12](#). Voir Glycogénèse ; Glycogénolyse

- dans la réponse fuite ou combat, [189](#)
- digestion, [466](#)
- stockage dans le cytosol, [33](#)

Glycogénèse, [561](#)

- stimulation par l'insuline, [565](#)

Glycogénolyse, [561](#)

- inhibition par l'insuline, [565](#)
- stimulation par le glucagon, [571](#)

Glycolyse, [27](#)

- dans les fibres du muscle squelettique, [219-220](#), [221](#)
- faiblesse du rendement, [32](#)

GnRH (stimuline des hormones gonadotropes). Voir stimuline des hormones gonadotropes (GnRH)

Goîtres, [552](#)

Golgi, organe tendineux de, [225](#), [227](#)

Gonades, [583](#). Voir Ovaires ; Testicules

- hormones, généralités sur [535](#)
- sexe gonadique, [587-588](#)
- syndrome adrénogénital, [557](#)

Gonadotrophine chorionique humaine (hCG), [616-618](#)

Gonadotropine chorionique, [535](#)

Gonadotropines, [538-539](#), [589](#)

Gorge. Voir Pharynx

Goût, [175](#), [177](#)

- cellules réceptrices, [177](#)
- discrimination, [177](#)
- produits goûteux, [177](#)
- salive et, [472](#)

Gradation

- de la contraction du muscle cardiaque, [229](#), [261-263](#)
- de la contraction du muscle lisse, [232-234](#)
- de la contraction du muscle squelettique, [214-217](#), [223](#), [229](#)

Gradient chimique, [51](#)

Gradient électrique, [52](#)

Gradient électrochimique, [52](#)

Gradient osmotique médullaire, [427](#), [434](#)

- établissement du, [427-428](#)

Gradient thermique [1](#), [519](#)

Gradient(différence) de concentration, [51](#)

- restauration par la pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , [78](#)

Graisse neutre, [521](#). Voir Tissu adipeux

Graisses, Voir Lipides

Grandes lèvres, [584](#)

Granstein, cellules de, [356-357](#)

Granules chromaffines, [558](#)

Granulocytes

- classification, [327](#)
- facteur de stimulation, [328](#)
- fonctions, [329](#)

Granzymes, [348](#)

Gravité et système veineux, [299-301](#)

Gros intestin, Voir Côlon

Grossesse. Voir Parturition ; Placenta

- blastocyste, implantation du, [613-615](#)
- contraception, [615](#), [616-617](#)
- corps jaune gravidique, [605](#), [617](#)
- diagnostic, antigène pour le [338](#)
- durée de la, [619](#)
- et facteur Rh, [343](#)
- fécondation, [611-613](#)

gonadotrophine chorionique humaine (hCG), [616-618](#)

lactation et, [623](#)

modifications de l'organisme maternel, [619](#)

oedème par compression veineuse, [298](#)

oestrogènes, rôle des, [619](#), [624](#)

progestérone, actions de la, [619](#), [624](#)

Groupe respiratoire ventral, Voir Centre respiratoire

Groupes fonctionnels des molécules organiques, Voir Molécules organiques

Organismes, [2-3](#), [6](#)

Groupes sanguins

- accident transfusionnel, [341-343](#)
- donneurs/receveurs universels [343](#)
- et immunité, [341-345](#)
- facteur Rh, [343-344](#)
- système ABO, [341-343](#)

Guanine, [A-17](#)

Guanosine monophosphate cyclique (cGMP), [598-599](#)

Guanylate cyclase, [598](#)

Gustation. Voir Goût

## H

$\text{H}_2\text{O}$ . Voir Eau( $\text{H}_2\text{O}$ )

Haploïdie, [585](#), [A-18](#)

Harmoniques du son, [167](#)

- membrane basilaire et, [171](#)

Harvey, William, [279](#)

HDLs (lipoprotéines de forte densité), [268-269](#)

- DHEA (déhydroépiandrosterone), effet du traitement par, [556](#)

Helicobacter pylori, [399](#)

- et ulcère de l'estomac, [485](#)

Helicotrème, [169](#)

Hématocrite, [315](#)

Hématopoïèse, schéma de [1](#) [327](#)

Hème Voir Hémoglobine

Hémiplégie, [224](#)

Hémisphère cérébral droit, [122](#)

Hémisphère cérébral gauche, [122](#)

Hémisphères cérébraux, [116-117](#), [122](#)

Hémodialyse, [435](#)

Hémoglobine réduite, [387](#)

Hémoglobine, [221](#), [317-318](#). Voir Saturation de l'hémoglobine (%Hb)

- affinité du monoxyde de carbone (CO), [318](#), [391](#)
- au niveau des alvéoles, [389-390](#)
- au niveau des tissus, [390](#)
- carbamino-hémoglobine ( $\text{HbCO}_2$ ), [391](#)
- comme système-tampon, [457](#), [A-30](#)
- courbe de dissociation/saturation d' $\text{O}_2$ -Hb, [388-389](#)
- effet sur la  $\text{PO}_2$  du stockage d' $\text{O}_2$  par [1](#), [389-390](#)
- hème, [317](#)



- liaison de l'ion hydrogène ion ( $H^+$ ), [318](#), [457](#)
- liaison de l'oxygène ( $O_2$ ), [389–390](#)
- liaison du dioxyde de carbone ( $CO_2$ ), [391](#)
- libération de l'oxygène ( $O_2$ ), [390–391](#)
- origine de la bilirubine, [492](#)
- oxygène ( $O_2$ ) lié à [L](#), [317–318](#), [387–391](#)
- Hémolyse, [320](#)
  - et accident transfusionnel, [342–343](#)
- Hémolytique,
  - anémie, [320](#)
  - ictère (jaunisse), [492](#)
- Hémophilie, [326](#)
- Hémorragie
  - anémie par hémorragie, [320](#)
  - cause de choc circulatoire, [308–309](#)
  - complication de l'hypertension artérielle, [307](#)
  - complication de l'ulcère de l'estomac, [485](#)
  - conséquences et compensation, [308–309](#)
  - érythropoïèse dans [L](#), [319](#)
  - vasoconstriction au cours de [L](#), [289](#)
- Hémostase, [314](#), [321–322](#). Voir Coagulation du sang
  - formation du clou plaquettaire, [322–323](#)
  - rôle du spasme vasculaire, [322](#)
- Henlé, Voir Anse de Henlé
- Héparine
  - basophiles et, [329](#)
  - mastocytes et, [329](#)
- Hépatocytes, [488–489](#)
- Hering-Breuer, réflexe de, [396](#)
- Hering-Breuer, réflexe de, [396–397](#)
- Hermaphrodites, [557](#)
  - œstrogènes de l'environnement, [600](#)
- Herpès, virus de [L](#), rôle dans l'athérosclérose, [269](#)
- Hippocampe, [129–130](#)
- Hirsutisme, [557](#)
- Histamine
  - basophiles et, [329](#)
  - blocage des récepteurs [H-1](#) et [H-2](#), [485](#)
  - comme neurotransmetteur, [88](#)
  - dans l'allergie, [353](#)
  - dans l'hypersensibilité immédiate, [354](#)
  - dans l'inflammation, [331](#)
  - effet sur les artérioles, [287](#)
  - excrétion de, [423](#)
  - sécrétion par les cellules de type entérochromaffine de l'estomac (ECL), [482](#)
  - stimulation par des sécrétions des phagocytes, [333](#)
  - stimulation par des composants du complément, [335](#)
- Histocompatibilité
  - complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), [351](#)
  - définition, [350](#)
- Histones, A-18
- Histotoxique, hypoxie, [393](#)
- Homéostasie, [7–12](#)
  - comme un état stable dynamique, [9](#)
  - grandeurs réglées pour le maintien de [L](#), [9](#)
  - pulsions homéostatiques, [127](#)
  - rôle des appareil et systèmes de l'organisme, [8–12](#), [9–12](#)
  - rupture de [L](#), [15](#)
  - systèmes de contrôle, [12–15](#)
- Homocystéine et athérosclérose, [266](#), [269](#)
- Homonculus
  - moteur, [120](#)
  - sensoriel, [119](#)
- Horloge biologique, [536](#)
- Hormone (adréno) corticotrope. Voir ACTH
- Hormone antidiurétique, [533](#), [537–538](#)
  - artérioles, effet sur les, [289](#)
  - contrôle par l'hypothalamus, [431](#), [537–538](#)
  - dans le stress, [559–560](#)
  - diabète insipide, [450](#)
  - effet sur le néphron distal, [421](#)
  - effet sur le tubule distal et le tube collecteur, [431–434](#), [538](#)
  - effets, [538](#)
    - équilibre hydrique et, [450–453](#)
    - et soif, [452–453](#)
  - hypotonie et, [459](#)
  - pression artérielle et, [289](#), [453](#)
  - rôle dans la réabsorption de l'eau, [429–434](#), [538](#)
  - stockage dans l'hypophyse postérieure, [432](#), [537–538](#)
- Hormone antidiurétique. Voir Vasopressine
- Hormone de croissance Voir Hormone somatotrope
- Hormone folliculo-stimulante. Voir FSH
- Hormone somatotrope, [533](#), [535](#), [538](#), [542–543](#), [544](#)
  - effet sur la croissance osseuse, [543–544](#)
  - effets d'anomalies de la sécrétion, [545–546](#)
  - effets indépendants de la croissance, [543](#)
  - et croissance des tissus mous, [543](#)
  - et hormone thyroïde, [550](#)
  - et métabolisme des protéines, [573](#)
  - et métabolisme énergétique, [572–573](#)
  - et somatostatine, [565](#)
  - et vieillissement, [557](#)
  - excès, [546](#)
  - facteurs influençant la sécrétion, [545](#)
  - facteurs influençant la sécrétion, figure, [545](#)
  - insuffisance, [546](#)
  - régulation de la sécrétion, [544–545](#)
  - stimulation des somatomédines, [544](#)
  - traitement par STH chez l'enfant, [547](#)
  - traitement par STH synthétique, [547](#)
- Hormone thyrotrope, [540–542](#)
- Hormone thyroïde, [95](#)
  - axe hypothalamo-hypophyso-thyroïde, [550–551](#)
  - effet calorigénique, [550](#)
  - effet sur le cœur, [550](#)
  - effet sympathomimétique, [550](#)
- élément de réponse aux hormones, [100–102](#)
- étapes de la sécrétion, [549–550](#)
- métabolisme de base et, [513](#), [550](#)
- rôle dans la croissance, [550](#)
- siège des récepteurs à, [97](#)
- système nerveux central (SNC), effet sur le, [550](#)
- transport dans le plasma, [97](#), [317](#)
- Hormones corticosurrénales, [553](#)
- Hormones gastrointestinales, [471](#), [504–505](#)
- Hormones hydrophiles, [95](#), [529–530](#). Voir Catécholamines ; Peptides
  - dissolution dans le plasma, [97](#)
  - et cAMP (monophosphate d'adénosine cyclique), [99](#)
  - inactivation, [532](#)
  - localisation des récepteurs, [97](#)
  - mode d'action, [97](#)
  - synthèse des, [95–96](#)
  - système des seconds messagers, [98–100](#)
  - transport des, [97](#)
- Hormones hypophysaires, [125](#)
- Hormones hypophysiotropes, [540–541](#)
  - rétrocontrôle négatif des, [542](#)
- Hormones lipophiles, [95](#), [529–530](#). Voir Stéroïdes ; Hormone thyroïde
  - mode d'action, [97](#)
  - siège des récepteurs, [97](#)
  - stimulation des gènes, [100–102](#)
  - synthèse, [96](#)
  - transport, [97](#)
- Hormones pancréatiques. Voir Glucagon ; Insuline
  - et métabolisme énergétique, [564–565](#)
- Hormones peptidiques, [95](#), [529](#)
  - inactivation des, [532](#)
  - situation des récepteurs des, [97](#)
  - synthèse des, [95–96](#)
  - système des seconds messagers et, [98–100](#)
- Hormones sexuelles, [553](#), [556–558](#). Voir androgènes ; DHEA (déhydroépiandrosterone) ; œstrogènes
  - IGF (somatomédines) et, [544](#)
  - sécrétion excessive, [557](#)
- Hormones trophiques, [530](#)
  - de l'hypophyse antérieure, [538–539](#)
  - gonadotropines, [538–539](#)
- Hormones, [4](#), [93](#), [94](#), [95–102](#), [528](#), [529](#). Voir Hormones individuelles
  - activation des gènes par des, [100–102](#)
  - analogues de l'érythropoïétine, [328](#)
  - antagonisme hormonal, [532](#)
  - artérioles, effets d'hormones sur les, [289](#)
  - dans le plasma, [316](#), [530–532](#)
  - de la médullosurrénale, [190](#)
  - de la phase folliculaire, [606](#)
  - début de la sécrétion, [532](#)
  - du corps jaune, [608–609](#)
  - du cortex surrénal, [556–558](#)
  - durant le cycle ovarien, [606–610](#)
  - effets régulateurs du métabolisme, [530](#)



- effets sur l'utérus, 609–610
  - et système des seconds messagers, [98–100](#)
  - gastrointestinales, 471, 478, 504–505
  - hormones trophiques, [530](#)
  - hydrophiles, [95](#)
  - hyposécrétion and hypersécrétion, [532](#)
  - lipophiles, [95](#)
  - mode d'action des hormones, [97–102](#)
  - participation à des réflexes, [139](#)
  - permissivité, [532–533](#)
  - principales hormones, [533–535](#)
  - principes de la communication
    - hormonale, 95–102
  - réflexes neuroendocrines, 531
  - retrocontrôle négatif, 531
  - rôle dans l'ovulation, [606–608](#)
  - rôle dans la lactation, [623–626](#)
  - rôle dans le métabolisme énergétique, [572–573](#)
  - rythme circadien, 531–532
  - sécrétion par le placenta, 616–619
  - synergie, [532](#)
  - synthèse des, [95–97](#)
  - système porte hypothalamo-hypophysaire, [541–542](#)
  - transport dans le sang, [97](#)
  - vitamine D en tant qu'hormone, 576
  - vitesse de la réponse, [102](#)
  - Humeur aqueuse, [152, 164](#)
  - Humeur vitrée, [152, 164](#)
  - Humeurs dans l'organisme, [279](#)
  - Humidité relative, [520](#)
  - Humidité, [520](#)
  - Hydrogène,
    - liaison, [A-7](#). Voir Ion hydrogène
    - ion
  - Hydrolyse, [561](#)
    - dans les lysosomes, [24](#)
    - des protéines, [A-15](#)
    - réactions d', [24](#)
    - rôle dans la digestion, [466–467](#)
  - Hydrolytiques, enzymes, [24](#)
  - Hymen, 584
  - Hypercalcémie, 573, 576
  - Hypercapnie, [393](#)
  - Hyperémie réactionnelle, [285](#)
  - Hyperglycémie, 567. Voir Diabète sucré
  - Hyperhydratation, 450
  - Hyperkaliémie, [557](#)
  - Hypermétropie, [157–158](#)
  - Hyperoxie, [393](#)
  - Hyperparathyroïdie, 576
  - Hyperplasie, 543
  - Hyperpnée, [393](#)
  - Hyperpolarisation et potentiel de membrane, [72](#)
  - Hypersécrétion d'hormones, [532](#)
  - Hypersensibilité, Réaction d'
    - retardée, [353, 355](#)
  - Hypersensibilité immédiate, Réaction d'
    - [353–355](#)
    - choc anaphylactique, [354](#)
    - et réponse contre les vers parasites, [355](#)
    - médiateurs dans, [354](#)
    - sympômes, [354](#)
  - Hypertension artérielle, [306–308](#)
    - adaptation des barorécepteurs, [307](#)
    - complications, [307–308](#)
    - dans l'obésité androïde, [517](#)
    - essentielle, [306](#)
    - et athérosclérose, [266](#)
    - et insuffisance cardiaque, [264](#)
    - et insuffisance rénale, [434](#)
    - préhypertension, [308](#)
    - secondaire, [306](#)
  - Hypertension essentielle, [306](#)
  - Hyperthyroïdie, 551–552
    - maladie de Graves-Basedow, 551–552
    - goitre dans [I](#), 552
  - Hypertonie des liquides de l'organisme
    - du liquide extracellulaire, [427, 449–450](#)
    - lavage d'estomac, effet sur 478, [479](#)
    - solution hypertonique, [55](#)
  - Hypertrophie, 543
  - Hyperventilation, [393](#)
    - alcalose respiratoire, 460
  - Hypocalcémie, 573
    - PTH (parathyroïde hormone) et, 575
  - Hypocapnie, [393](#)
  - Hypoderme, 356
  - Hypoglycémie, [570–571](#)
  - Hyponatrémie, [557](#)
  - Hypoparathyroïdie, 577
  - Hypophysaire, [546](#)
  - Hypophyse antérieure, [528, 537](#)
    - fonctions des hormones de [I](#), 539
    - système porte hypothalamo-hypophysaire, [541–542](#)
    - vue d'ensemble des hormones, [533–534](#)
  - Hypophyse postérieure, [528, 537](#)
    - généralités sur les hormones de [I](#), [533](#)
    - hormone antidiurétique (Vasopressine), [432, 537–538](#)
  - Hypophyse, [537–542](#). Voir Hypophyse
    - antérieure ; Hypophyse postérieure
    - anatomie, [537](#)
    - lobe intermédiaire, [537](#)
  - Hyposécrétion d'hormones, [532](#)
  - Hypotension orthostatique (posturale), [308](#)
  - Hypotension, [306, 308](#). Voir aussi choc
  - Hypothalamus, [115, 528](#)
    - Dans le contrôle de l'activité du système nerveux autonome, [191](#)
    - dans le stress, [560](#)
    - effet de la fièvre, [524](#)
    - effet de la leptine, 514
    - et prise alimentaire, [125, 514–516](#)
    - généralités sur les hormones de [I](#), [533](#)
    - hormone antidiurétique et, [431, 537–538](#)
    - mécanismes de la production et de la perte de chaleur, 522–524
    - osmorécepteurs et soif, 452
    - rôle dans le comportement, [125, 126](#)
    - rôle, [125–126](#)
    - sécrétion de somatostatine (inhibine de STH), [565](#)
    - situation, [125](#)
  - système porte hypothalamo-hypophysaire, [541–542](#)
  - température et, [125, 126, 520](#)
  - Hypothermie, 522
  - Hypothyroïdie, 551
    - goitre et, 552
    - obésité et, [516](#)
  - Hypotonie des liquides de l'organisme, [427, 450](#)
    - solution hypotonique, [55](#)
  - Hypoventilation, [393](#)
    - acidose respiratoire et, 460
  - Hypoxie, [392–393](#)
    - anémique, [394](#)
    - circulatoire, [394](#)
    - histotoxique, [394](#)
    - hypoxique, [394](#)
- ## I
- Ibuprofène, [333](#)
    - et ulcère de l'estomac, [485](#)
  - ICSH (hormone stimulante des des cellules interstielles), [534](#). Voir LH
    - rôle, 538
  - Ictère, Voir Jaunisse
    - d'origine hépatique, [492](#)
    - hémolytique, [492](#)
    - par rétention [492](#)
  - IgE(immunoglobuline E)
    - comme anticorps, [337](#)
    - dans l'allergie, [353](#)
    - dans l'hypersensibilité immédiate, [354](#)
    - et vers parasites, [355](#)
    - stimulation de la production par des lymphocytes auxiliaires T, [350](#)
  - IGF (insulin-like growth factors), [544](#), voir Somatomédines
  - IgG(immunoglobuline G)
    - comme anticorps, [337](#)
    - renforcement de la phagocytose, [338](#)
  - Iléon terminal, [495, 501](#)
  - Iléon
    - absorption dans [I](#), [495](#)
    - segmentation de [I](#), [494](#)
    - situation dans le tube digestif, [467](#)
  - Ilots de Langerhans, [486, 564](#) Voir Insuline, Glucagon
    - hormones des, généralités, [534](#)
  - Immunité à long terme, [342](#)
  - Immunité acquise, [330, 335–336](#)
    - mécanismes de [I](#), [345](#)
    - rôle des antigènes, [336](#)
  - Immunité cellulaire, [335, 345–346](#). Voir Lymphocytes T
  - Immunité naturelle, [329–335](#). Voir Inflammation
    - amplification par les anticorps, [338](#)
    - cellules tueuses naturelles (NK), [334](#)
    - interféron, [333–334](#)
    - mécanismes de [I](#), [345](#)
    - système du complément, [334–335](#)



- Immunité par anticorps, [335](#). Voir lymphocytes B
- Immuno-contraception, [617](#)
- Immunodéficiência. Voir Anomalies immunitaires
- Immunoglobulines, [338](#)
- Immunosuppresseurs, médicaments [7](#)
- Imperméabilité de la membrane cellulaire, [50](#)
- Implantation du blastocyste, [613–615](#)
- Impuissance, [598–599](#)
- Inclusions dans le cytosol, [33–34](#), [35](#)
- Incontinence urinaire, [437](#)
- Incontinence, [437](#)
- Index de masse corporelle), [517](#)
- Inertie, [173](#)
- Infarctus du myocarde, [255](#)
- Infarctus du myocarde, [255](#)
- activateur du plasminogène tissulaire (tPA) et, [325](#)
  - cause d'insuffisance cardiaque, [264](#)
  - complication de l'hypertension, [307](#)
  - dans la maladie thromboembolique, [267–268](#)
  - évolution, [268–269](#)
  - maladie coronaire, [265](#)
- Infarctus du myocarde. Voir crises cardiaques
- Infection. Voir Bactérie ; Virus
- athérosclérose et, [269](#)
  - dans l'ulcère de l'estomac, [485](#)
  - dialyse péritonéale continue ambulatoire et, [435](#)
  - diarrhée et, [502](#)
  - interleukine 1 dans l', [345](#)
  - macrophages et, [332](#)
  - température, rôle de la, [333](#)
- Inflammation, [330–333](#)
- application locale de chaleur dans l', [287](#)
  - Aspirine et, [333](#)
  - athérosclérose et, [269](#)
  - cortisol, effets anti-inflammatoires, [554–555](#)
  - dans la maladie des immuns complexes, [338](#)
  - glucocorticoïdes, effets
    - anti-inflammatoires, [555–556](#)
  - isolement de la zone enflammée, [331](#)
  - leucocytes, émigration des, [331](#)
  - macrophages résidents des tissus, [330](#)
  - médiateurs de la réponse, [332–333](#)
  - oedème dans l', [331](#)
  - opsonines, rôle des, [332](#)
  - perméabilité capillaire dans l', [331](#)
  - réparation des tissus, [333](#)
  - système du complément, rôle du, [335](#)
  - vasodilatation, localisée, [330–331](#)
- Information sensorielle, [145](#)
- Ingénierie tissulaire, [6–7](#)
- Inhibine de (GHIH), [540](#), [544–545](#)
- Inhibine, [535](#), [593](#)
- sécrétion par les cellules de Sertoli, [593](#)
- Inhibines, [533](#)
- contrôle de la sécrétion des, [542](#)
  - de l'hormone somatotrope (GHIH), [540](#), [544–545](#)
  - de la prolactine (PIH), [540](#), [625](#)
  - de la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure, [540–542](#)
- Insertion du muscle, [218](#)
- Inspiration, [372–373](#), [374](#)
- Insuffisance cardiaque congestive. Voir Cardiopathies
- Insuffisance cardiaque droite, [265](#)
- Insuffisance cardiaque gauche, [265](#)
- Insuffisance des valvas cardiaques, [258](#)
- Insuffisance des valves, Voir Coeur
- Insuffisance rénale aiguë, [435](#)
- Insuffisance rénale chronique, [435](#)
- Insuffisance rénale, [435–436](#)
- acidose métabolique dans l'and, [460](#)
  - hypotonie dans l', [450](#)
- Insuffisance rénale (urémie), [435](#)
- à insuline et diabète, [569](#)
- d'iode de la thyroïde, [548](#)
  - inhibiteurs de la pompe à protons et ulcère, [485](#)
  - musculaire et retour veineux, [299–300](#), [301](#)
  - respiratoire et retour veineux, [302](#), [303](#), [366](#)
- Insuline, [534](#), [565–567](#). Voir Diabète sucré
- « down regulation » des récepteurs d', [532](#)
  - agonistes, [573](#)
  - choc insulinaire, [571](#)
  - comme hormone peptidique, [95](#)
  - effet sur les glucides, [565](#)
  - effet sur les lipides, [565–566](#)
  - effet sur les protéines, [566](#)
  - endocytose par l'intermédiaire d'un récepteur, [25](#)
  - et système nerveux autonome, [566–567](#)
  - excès d', [570–571](#)
  - glucagon et, [571–572](#)
  - inactivation de l', [532](#)
  - peptide insulinoïde dépendant du glucose (GIP), [505](#)
  - pompes à insuline, [569](#)
  - poudre d'insuline inhalée, [569](#)
  - résistance à l', [568](#)
  - rétroaction négative avec le glucagon, [571–572](#)
  - satiété et, [515](#)
  - stimulus de la sécrétion, [566–567](#)
  - transporteurs du glucose (GLUT) et, [565](#)
- Intégrateurs, voir Centre de contrôle
- Intensité d'une onde, [153](#)
- Intensité. Voir Son
- Interféron, [330](#), [333–334](#)
- cancer et, [334](#)
  - surveillance immunitaire et, [351–352](#)
  - virus et, [333–334](#), [349](#)
- Interleukine 1, [345](#)
- sécrétion par les kératinocytes, [357](#)
- Interleukine 2 (IL-2), [349](#)
- Interneurones, [110–111](#)
- cellules gliales et, [111–113](#)
  - comparaison des types, [194](#)
- Intestin grêle, [493–502](#)
- absorption de vitamines, [500–501](#)
  - absorption des glucides, [498–499](#)
  - absorption des lipides, [499–501](#)
  - absorption des protéines, [499](#)
  - PTH (hormone parathyroïde) et absorption du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [575](#)
  - absorption du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [501](#), [575](#)
  - absorption du fer, [501](#)
  - absorption du sel ( $\text{NaCl}$ ), [498](#)
  - complexe moteur migrant, [494](#)
  - cryptes de Lieberkühn, [498](#)
  - diarrhée et, [501–502](#)
  - digestion dans l', [495](#)
  - enzymes pancréatiques, digestion par les, [495](#)
  - importance de l'absorption et de la sécrétion dans l', [501](#)
  - intolérance au gluten, [497](#)
  - jonction iléocaecale, [494](#), [495](#)
  - malabsorption, [497](#)
  - microvillosités, [37](#)
  - motilité, [493–494](#)
  - mucus sécrété, [494–495](#)
  - muqueuse, [495–496](#)
  - cellules épithéliales de surface, [481](#)
  - renouvellement de la, [498](#)
  - place dans le tube digestif, [467](#)
  - PYY<sub>3–36</sub>, production du, [515](#)
  - rôle dans l'absorption, [495–498](#)
  - enzymes de la bordure en brosse, [495](#)
  - sécrétions de l', [494–495](#)
  - segmentation, [493–494](#)
  - surface d'absorption, [496–497](#)
  - villosités, [496–497](#)
  - intolérance au gluten, [497](#)
  - structure des, [497–498](#)
  - volume absorbé par l', [501](#)
- Intestin. Voir ; Intestin grêle, Côlon
- Intolérance au gluten, [497](#)
- Inuline. Voir Clairance plasmatique
- Involution de l'utérus. Voir Utérus
- Iode
- dans l'hypothyroïdie, [552](#)
  - goîtres et, [552](#)
  - pompe des cellules thyroïdiennes, [548](#)
- Ion hydrogène ( $\text{H}^+$ ). Voir Équilibre acido-basique ; Système-tampon chimique ; pH,
- constante de dissociation des acides, [A-31](#)
  - dans la chaîne de transport des électrons, [29](#)
  - dans le cycle de l'acide citrique, [29](#)
  - effet sur les chémorécepteurs centraux, [398–399](#)
  - et appareil respiratoire, [399](#), [458](#), [A-31](#)
  - production endogène non contrôlée, [444](#)
  - régulation par les reins, [406](#), [458–459](#), [A-31–A-33](#)
  - sécrétion par les cellules pariétales, [481](#)
  - sécrétion tubulaire, [422](#)



sources, [455–456](#)

Ions organiques, sécrétion des, Voir Reins

Ions, [A-3](#) Voir Potentiel de membrane

charge électrique des, [52](#)

et potentiel d'action, [76–78](#)

liaison ionique, [A-3](#)

Ioniques

cellules canalaire, [486](#)

sécrétion d'une solution aqueuse

alcaline, [486](#), [487](#)

effets de la cholécystokinine (CCK), [488](#)

effets de la sécrétine, [488](#)

effets du système nerveux autonome, [189](#)

enzymes digestifs du, [486–487](#)

insuffisance, [487](#)

représentation schématique, [487](#)

Iris, [151](#), [164](#)

contrôle de la lumière entrant dans l'œil, [152–153](#)

Ischémie du myocarde, [255](#), [265](#)

Isolants électriques, [73](#)

Isométrique, Voir Contraction

Isotonie des liquides de l'organisme, [427](#)

Isotonique, Voir Contraction

Ivresse des profondeurs, [395](#)

**J**

Jéjunum, [467](#)

absorption dans le, [495](#)

Jenner, Edward, [343](#)

Jeûne, [564](#)

et glucagon, [571](#)

Jonction iléocaecale, [494](#), [495](#)

Jonction neuromusculaire, [193](#)

acétylcholine (ACh) dans la, [193](#), [195](#)

acétylcholinestérase (AChE) dans la, [195](#), [197](#)

comparaison à la synapse, [197](#)

et venin de la veuve noire, [197](#)

maladies de la, [197–198](#)

plaque motrice, [193](#)

rôle dans la contraction du muscle squelettique, [209](#)

schéma du fonctionnement, [196](#)

Jonctions communicantes, [49–50](#), [93](#)

du muscle cardiaque, [235](#), [245](#)

du muscle digestif, [469](#)

du muscle lisse unitaire, [232](#)

du myomètre, [620](#)

Jonctions étanches, [48–49](#)

de l'épithélium digestif, [485](#), [497](#)

des capillaires du cerveau, [113–114](#)

protéines jonctionnelles

Jonctions intercellulaires, [48–50](#)

Jumeaux identiques, [605](#)

Jumeaux, [605](#)

## K

K<sup>+</sup>. Voir Potassium (K<sup>+</sup>)

Kératine, [34](#), [355](#)

cellules épidermiques productrices, [356–357](#)

constituant de filaments intermédiaires, [37](#)

des follicules pileux, [356](#)

Kératinocytes, [356–357](#)

Kilocalories, [512](#)

obésité et, [516](#)

Kinines, [333](#)

activation par le système du complément, [335](#)

## L

Lactase de la bordure en brosse, [495](#)

Lactase, [495](#)

Lactation, [584](#)

avantages, [625–626](#)

contrôle par l'hypothalamus, [125](#)

éjection du lait, [625](#)

ocytocine et, [538](#), [624–625](#)

préparation des seins en vue de, [623](#)

prévention pendant la grossesse, [623](#)

progestérone et, [619](#)

prolactine et, [625](#)

rôle dans l'involution de l', [623](#)

rôle de la tétée, [624–625](#)

sevrage, [625–626](#)

stimulation hormonale, [623–626](#)

Lactoferrine, [332–333](#)

Lactose

digestion du, [466](#), [495](#)

intolérance au, [495](#)

Langerhans, cellules de, [356–357](#)

Langage. Voir Parole

Langage

aphasie, [122](#)

difficultés de la, [122](#)

dyslexie, [122](#)

compréhension, [121](#)

expression, [121](#)

facilitation par la salive, [472](#)

rôle des cordes vocales, [367](#)

rôle du cortex cérébral, [121–122](#)

Langue. Voir Goût

contraction des muscles de la, [218](#)

rôle dans la déglutition, [472](#)

Larmes, [151](#)

Laron, Nanisme de [100](#)

Larynx, [367](#), [474](#)

Larynx, [367](#)

LDLs (lipoprotéines de faible densité), [268–269](#)

rôle dans l'athérosclérose, [266](#)

LEC (liquide extracellulaire fluide). Voir Bilan, concept de ; Bilan de l'eau ; Reins ; Potentiel de membrane

barrière entre LEC et LIC, [445](#)

calcium (Ca<sup>2+</sup>) dans le, [573](#)

du muscle cardiaque, [235](#)

écoulement par les pores capillaires, [295](#)

et contraction du muscle lisse, [230–231](#)

et isotonicité, [55](#)

et pinocytose, [59–61](#)

et pool d'une substance, [443–444](#)

et sodium (Na<sup>+</sup>), [416–417](#), [448–449](#)

hypertonie, [449–550](#)

hypotonie, [450](#)

osmolarité, régulation de l', [448–453](#)

volume, régulation du, [446–448](#)

Lécithine

dans la bile, [490](#)

formation des micelles, [491–492](#)

Leptine, [514](#)

obésité et, [516](#)

Leucémie, [329](#)

Leucocytes, [314](#), [326–330](#), [328](#)

durée de vie, [328–329](#)

fonctions, [328–329](#)

inflammation et, [331–332](#)

mouvements amiboïdes, [37](#)

numération, [328](#)

phagocytose par les, [25–26](#)

production anormale, [329](#)

rôle de la moelle osseuse rouge, [318](#)

types, [316](#), [326–327](#)

vitesse de production, [327–328](#)

Leucotriènes (substance réactive lente de l'anaphylaxie), [354](#)

Leucotriènes, [596](#)

Lévodopa (L-dopa), [91](#)

Lèvres, [471](#)

Leydig, cellules de, [589](#)

LH (hormone lutéinisante), [534](#)

contrôle hormonal de la sécrétion, [606–608](#)

dans le cycle ovarien, [606](#)

durant la phase folliculaire, [606](#)

effet sur le testicule, [593–594](#)

pic, [608](#)

sécrétion, [606](#)

et corps jaune, [608](#)

principaux effets, [538](#)

Liaison chimique, [A-2–A-5](#)

Liaison covalente, [A-4–A-5](#)

Liaisons-phosphate à fort contenu en énergie, [A-16](#)

Libérine de l'hormone thyroïdienne (TRH). Voir TRH (thyrotropin-releasing hormone)

Libérines, [533](#). Voir Libérine des hormones gonadotropes (GnRH)

contrôle de la sécrétion des, [542](#)

de la prolactine (PRH), [540](#), [625](#)

rôle dans la sécrétion de l'hypophyse antérieure, [540–542](#)

Libido, effet de la testostérone, [580](#)

LIC. Voir Liquide intracellulaire

Ligaments suspenseurs du cristallin, [156](#), [164](#)

Lignes Z. Voir Sarcomère

Lipase pancréatique, [486](#), [487](#)



- Lipides, [466](#), [496](#), [A-12-A-14](#). Voir Acides gras ; Triglycérides ; Graisses ; Hormones lipophiles
- absorption par l'intestin grêle, [499-501](#)
- catabolisme des, [562](#)
- clivage, [561](#)
- comme substrats énergétiques, [31](#)
- composition de la myéline, [83-84](#)
- cortisol et dégradation des, [554](#)
- dans le diabète, [567](#)
- dans le plasma, [316](#)
- de la membrane cellulaire, [44](#)
- digestion par la lipase, [487](#)
- digestion schématisée, [500](#)
- effet sur l'évacuation de l'estomac, [478](#)
- effets des prostaglandines sur les, [597](#)
- et glucagon, [571](#)
- et insuline, [565-566](#)
- lipides complexes, [A-11-A-12](#)
- lipides simples, [A-11](#)
- rôle des chylifères, [501](#)
- sels biliaires, rôle dans la digestion, [491](#), [499](#)
- solubilité et traversée de la membrane cellulaire, [50](#)
- stockage dans le cytosol, [33](#)
- stockage des, [563](#)
- synthèse, [561](#)
- transport par le système lymphatique, [297](#)
- Lipogenèse, [561](#)
- Lipolyse, [561](#)
- rôle de l'insuline, [566](#)
- Liquide cérébrospinal, [113](#)
- Liquide extracellulaire (LEC), [8](#), [20](#), [44](#)
- Liquide interstitiel, [8](#), [48](#). Voir Eau dans l'organisme, Système lymphatique
- œdème et, [297-298](#)
- paroi des vaisseaux sanguins, comme barrière, [445](#)
- pression colloïde osmotique du, [294](#)
- pression hydrostatique du ( $P_H$ ), [294](#)
- Liquide intracellulaire (LIC), [8](#), [20](#), [44](#). Voir Bilan de l'eau ; Potentiel de membrane
- échanges avec le plasma dans les capillaires, [293](#)
- frontière entr LIC et LEC (liquide extracellulaire), [445](#)
- Liquide pleural, [369](#), [370](#)
- Liquides transcellulaires, [445](#)
- Lobe frontal, [117](#), [118-119](#)
- cortex moteur primaire, [120](#)
- Lobe intermédiaire de l'hypophyse, Voir Hypophyse
- Lobes temporaux, [117-118](#)
- Lobes. Voir Lobe frontal
- du cortex cérébral, [117-120](#)
- frontal, [119](#), [122](#)
- occipital, [117-118](#)
- pariétal, [117](#), [118-119](#)
- temporal, [117-118](#)
- Lobules
- de la glande mammaire, [623](#)
- du foie, [489](#)
- Localisation du son, [167](#)
- Loi d'action de masse, [387](#), [456](#)
- Loi de la diffusion de Fick, [52](#)
- appliquée aux échanges capillaires, [289](#)
- et échanges gazeux, [386](#) ; [367-368](#)
- Loi de Poiseuille, [277-278](#)
- Loi du cœur de Frank-Starling, [262](#)
- déplacement à gauche, [263](#)
- en retour veineux, [298](#)
- et insuffisance cardiaque, [264](#)
- Loi du tout-ou-rien du potentiel d'action, [83](#)
- Longueur d'onde, [153](#)
- de la lumière visible, [153](#)
- des ondes sonores, [166](#)
- rôle dans la stimulation des cônes et des bâtonnets, [162](#)
- Longueur optimale ( $L_o$ ), Voir Muscle squelettique
- Lowry, Thomas, [A-9](#)
- Luette, [472](#)
- Lumière visible, [153](#)
- Lumière, [146](#)
- adaptation à la, [161-162](#)
- contrôle par l'iris de la lumière entrant dans l'œil, [152-153](#)
- énergie lumineuse, [153](#)
- focalisation des rayons lumineux, [155](#)
- lumière-obscurité cycle, [536-537](#)
- Lutéinisante Hormone. Voir LH
- Lutéinisation, [605](#)
- Lympe, [296](#), [445](#)
- Lymphocytes B, [316](#), [329](#), [336-345](#). Voir Anticorps
- clones de, [340-341](#)
- comparaison aux lymphocytes T, [346](#)
- comparaison avec les plasmocytes, [337](#)
- effet des antigènes, [336-337](#), [341](#)
- et cellules cancéreuses, [352](#)
- et immunité acquise, [330](#)
- et immunité humorale, [335](#)
- origine des, [335-336](#)
- révision des récepteurs [350](#)
- syndrome d'immuno-déficience combinée sévère, [352-353](#)
- théorie de la sélection clonale, [338-341](#)
- Lymphocytes T activés, [335](#), [346](#)
- Lymphocytes T auxiliaires, [346-347](#)
- défense contre les virus, [349](#)
- et VIH/SIDA, [347](#)
- production de cytokines, [349-350](#)
- rôle des cellules de Langerhans, [357](#)
- synergies entre les, [344-345](#)
- Lymphocytes T cytotoxiques, [334](#), [346](#)
- destruction des cellules-cibles, [347-349](#)
- granzymes, production de, [348](#)
- perforine, production de, [348](#)
- rôle dans la surveillance immunitaire, [351-352](#)
- Lymphocytes T Ssensibilisés, [346](#)
- Lymphocytes T, [316](#), [329](#), [345-352](#), [350-351](#). Voir Lymphocytes T cytotoxiques ; Lymphocytes T auxiliaires
- comme clones, [346](#)
- comparaison aux lymphocytes B, [346](#)
- dans l'hypersensibilité retardée, [355](#)
- dans l'immunité acquise, [330](#)
- de l'épiderme, [356-357](#)
- et molécules du CMH, [351](#)
- facteur de croissance des lymphocytes T, [349](#)
- liaison aux cibles, [345-346](#)
- lymphocytes T activés, [335](#)
- lymphocytes T auxiliaires, [345](#), [346](#), [349-350](#)
- lymphocytes T cytotoxiques, [334](#), [346](#), [347-349](#)
- origine des, [335-336](#)
- syndrome d'immunodéficience combinée sévère, [352-353](#)
- thymosine, rôle de la, [336](#)
- vieillesse et, [336](#)
- Lymphocytes, [316](#), [327](#), [329](#). Voir Lymphocytes B ; Lymphocytes T
- anergie clonale, [350](#)
- délétion clonale, [350](#)
- et immunité acquise, [335](#)
- mononucléose et, [329](#)
- numération, [328](#)
- production, [327-328](#)
- révision des récepteurs, [350](#)
- stimulation de la production dans l'infection, [333](#)
- synergie entre les, [344-345](#)
- Lysosomes, [20](#), [24-26](#), [35](#)
- organites, fusion avec des, [26](#)
- Lysozyme, [472](#)

## M

- Macromolécules, [A-8](#)
- Macrophage alvéolaire, [357](#)
- et fumée de cigarette, [358](#)
- Macrophages excités, [349](#)
- Macrophages, [266](#), [329](#)
- anomalies de la production, [329](#)
- comme cellule présentatrice d'antigène, [344-345](#)
- comme défense contre les virus, [349](#)
- infections et, [332](#)
- interactions avec les lymphocytes, [344-345](#)
- interleukine 1, sécrétion de, [345](#)
- macrophages alvéolaires, [357](#), [358](#)
- macrophages excités, [349](#)
- monoxyde d'azote (NO), effet du, [287](#)
- pyrogènes endogènes (EP), production de, [333](#), [523](#)
- substances chimiques sécrétées par, [332-333](#)
- surveillance immunitaire et, [351-352](#)
- tissulaires macrophages, [330](#)
- Mal aigu des montagnes, [394](#)
- Mal des montagnes [394](#)



- Mal des transports, [175](#)  
vomissement et, [479](#)
- Malabsorption, rôle de l'intestin grêle, [497](#)
- Maladie coronaire, [265](#). Voir Athérosclérose  
rôle du spasme vasculaire, [265](#)
- Maladie d'Addison, [557](#)
- Maladie d'Alzheimer  
et apoptose, [101](#)  
lésions de l'hippocampe, [130](#)  
rôle de la microglie, [113](#)
- Maladie de Graves-Basedow, Voir  
Hyperthyroïdie
- Maladie de Lou Gehrig's, [192-193](#)
- Maladie de Parkinson, [91](#)  
noyaux de la base, rôle des, [125](#)
- Maladie thromboembolique, [267-268](#)  
et coagulation du sang, [325-326](#)
- Maladie Voir Athérosclérose ; Malades  
particuliers
- anomalies de l'hormone somatotrope,  
545-546, 547
- auto-immune, [350](#)
- bronchopneumopathie chronique  
obstructive (COPD), [376-377](#)
- de la jonction neuromusculaire, [197-198](#)
- de surcharge, [2](#)
- des complexes immuns, [338](#)
- du cerveau, [131](#)
- effets sur la croissance, 543
- et anomalie de la transduction du signal,  
[99-100](#)
- et cellules-souches pluripotentes, [318](#)
- par atteinte des motoneurones, [192-193](#)
- par immunodéficiência, [352-353](#)
- par modification de la transmission  
synaptique, [91-92](#)
- rôle des lymphocytes à mémoire, [341](#)
- rupture de l'homéostasie, [15](#)
- Maladies de surcharge, [26](#)  
déposition osseuse, rôle des contraintes  
mécaniques, [574](#)
- Maladies neurodégénératives, [113](#)
- système reproductif mâle, 583, [588-596](#).  
Voir aussi tests ; testostérone ; glands  
sexuelles accessions spécifiques
- anatomie du, [585](#)
- composants du, [594-596](#)
- acte sexuel mâle, [596-599](#)
- généralités sur, 584
- vasectomie, [595](#)
- Malignes tumeurs, [351](#). Voir aussi Cancer
- Malpighi, Marcello, [279](#)
- Maltase, [495](#)
- Maltose, [472](#)
- Marqueurs d'accostage, [24, 46](#)
- Marteau, [168, 176](#)
- Masculinisation, [588](#)
- Mastication, [466](#)  
rôle dans la digestion, [472](#)
- Mastocytes, [329](#)  
dans l'allergie, [353-354](#)  
défense contre les vers parasites, [355](#)
- Matrice extracellulaire, [48](#)
- Matrice  
des mitochondries, [27, 29](#)  
des os, 543
- contractions maximales  
recrutement asynchrone des unités  
motrices, [214](#)
- Mécanorécepteurs, [146](#)  
du tube digestif, 471
- Médicaments antidépresseurs, [127](#)
- Médullaire du rein, Voir Reins
- Médullaire rénale, [406-407](#)  
contrecourant multiplicateur, [428-431](#)  
gradient osmotique, [427-429](#)
- Médullosurrénale, [190, 553, 558-560](#). Voir  
Adrénaline ; Noradrénaline  
et système nerveux autonome, [189, 260](#)  
vue d'ensemble des hormones, [534](#)
- Mégacaryocytes, [321](#)
- Méiose, [585, 587, 591, A-25-A-27](#)  
arrêt en, 601  
comparaison à la mitose, A-26-A-27  
enjambement des chromosomes, A-26
- Mélanine, [357, 536, 537](#)
- Mélanocortines, 514
- Mélanocytes, 356-357  
hormone stimulante des, 514
- Mélatonine, [535, 536](#)  
puberté, rôle dans la, [594](#)  
rythme circadien et, [536-537](#)
- Membrane basilaire, [169, 176](#)  
discrimination du ton, [169, 171](#)  
et cellules ciliées, [171](#)
- Membrane basolatérale [432](#)  
du tubule rénal, [415-416](#)  
pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> basolatérale du tubule  
rénal, [422-423](#)
- Membrane cellulaire, [2, 18, 20, 35, 43](#). Voir  
Potentiel de membrane ; Transport  
membranaire
- cAMP (monophosphate d'adénosine)  
cyclique et, [99](#)
- cholestérol de la, [45, 268](#)
- comme frontière entre LEC et LIC, [445](#)
- comme structure trilaminaire, [43-44](#)
- double couche lipidique, [44-46](#)
- endocytose et, [25-26, 59-60](#)
- exocytose et, [24, 60-61](#)
- glucides de la, [46-47](#)
- modèle de la mosaïque fluide, [45](#)
- mucoviscidose, anomalies dans la, [47](#)
- phospholipides de la, [44-46](#)
- protéines de la, [46](#)  
rôle dans l'adhérence entre cellules, [47-50](#)
- Membrane cellulaire, [20](#)  
perméabilité sélective, [50](#)
- Membrane glomérulaire, 411  
représentation schématique, [410](#)
- Membrane postsynaptique, [85](#)
- Membrane tectoriale, [169, 176](#)
- Mémoire à court terme, [128-129](#)  
mécanismes moléculaires, [130](#)
- Mémoire à long terme, [128-129](#)  
mécanismes moléculaires, [130](#)
- Mémoire de travail, [122, 128-129](#)  
cortex préfrontal, rôle du, [130](#)
- Mémoire déclarative, [129-130](#)
- Mémoire procédurale, [130](#)  
rôle du néocortex, [131](#)
- Mémoire, [128-130](#)  
à court-terme, [128-129, 130](#)  
amnésie, [129](#)  
cerveau, rôle du, [130](#)  
cortex préfrontal, rôle du, [130](#)  
hippocampe, rôle du, [129-130](#)  
long-terme, [128-129, 130](#)  
mémoire déclarative, [129-130](#)  
mémoire procédurale, [130, 131](#)  
mémoire de travail, [122, 130](#)  
monoxyde d'azote (NO), effet du, [287](#)  
régions du cerveau et, [129-130](#)  
sommeil et, [135](#)  
souvenirs, [129](#)  
traces mnésiques, [128](#)
- Méninges, [113](#)
- Ménopause, 610-611  
dans le sexe masculin, [589](#)
- Messagers chimiques extracellulaires, [93](#).  
Voir Hormones ; Neurotransmetteurs ;  
Paracrines
- activation de la voie seconds messagers,  
[94-95](#)
- canaux à porte dépendant de, [94](#)  
et transduction du signal, [94](#)  
neurohormones, [93, 94](#)
- Mesure de la, [281, 282](#)  
contrôle à court terme, [304-305](#)  
effet du système nerveux sympathique,  
[306](#)  
pression différentielle, [283](#)  
régulation de la, [303-305](#)  
résistance à l'écoulement du sang,  
[277-278](#)  
rôle du (NaCl), [447-448](#)
- Métabolisme de base 512-514  
effet des hormones thyroïdes, [550](#)  
et hyperthyroïdie, 551-552  
et hypothyroïdisme, 551  
facteurs l'influençant, 513
- Métabolisme énergétique [561-573](#). Voir  
Insuline ; Glucagon
- adrénaline et, [572-573](#)
- anabolisme, [561](#)
- catabolisme, [561](#)
- contrôle hormonal du, [572-573](#)
- cortisol et, [572-573](#)
- hormone somatotrope et, [572-573](#)
- hormones pancréatiques et, [564-565](#)
- phase d'absorption, stockage pendant la,  
[563-564](#)
- phase de jeûne, mobilisation des stocks,  
[564](#)
- principales réactions chimiques dans le,  
[561](#)
- rôle résumé de tissus essentiels pour le,  
[564](#)
- somatostatine et, [564-565](#)



- stockage de nutriments, [562–563](#)
- Métabolisme intermédiaire, [35](#). Voir Métabolisme énergétique
  - dans le cytosol, [33](#)
- Métabolisme, définition, [561](#)
- Métaphase, [A-27](#)
- Métastase, [351](#)
- Méthionine, [269](#)
- Méthyle mercaptan, [179](#)
- Micelles, [492](#)
  - formation, [491–492](#)
  - rôle dans l'absorption des lipides, [499](#)
- Microcirculation, [279](#)
- Microfilaments, [34](#), [35](#), [36–37](#)
  - dans le muscle, [36–37](#)
  - tuteurs mécaniques, [37](#)
- Microglie, [113](#)
- Microscope,
  - électronique, [20](#)
  - observation des cellules, [19–20](#)
  - optique, [19](#)
- Microtrabéculaire, Réseau, [37](#)
- Microtubules, [34–36](#)
- Microvillosités, [37](#)
  - de l'épithélium intestinal, [496–497](#)
- Miction
  - comme réflexe spinal, [139](#)
  - contrôle volontaire de la, [436–437](#)
  - réflexe, [436](#)
- Millivolt (mV), [61](#)
- Minéralocorticoïdes, [553](#). Voir Aldostérone
  - sécrétion excessive, [556](#)
  - syndrome de Conn, [556](#)
- Mitochondrie, [20](#), [26–32](#), [35](#). Voir ATP (adénosine triphosphate)
  - du muscle cardiaque, [235](#)
  - en condition d'aérobie, [29–32](#)
- Mitose, [585](#), [A-27](#)
  - comparaison à la méiose, [A-26–A-27](#)
  - dans la spermatogenèse, [591](#)
- Moelle épinière, [118](#), [135–139](#)
  - canal de l'ependyme, [113](#)
  - cellules épendymaires dans la, [113](#)
  - coupe transversale, [137](#)
  - protection de la, [113](#)
  - rôle de la, [137–139](#)
  - substance blanche de la, [136](#)
  - substance grise de la, [136](#)
- Moelle osseuse rouge, [318](#)
  - anémie aplastique, [320](#)
- Moelle osseuse
  - anémie aplastique, [320](#)
  - érythrocytes, remplacement des, [318](#)
  - et lymphocytes B, [335–336](#)
  - et lymphocytes T, [335–336](#)
  - facteur de stimulation des granulocytes, [328](#)
  - polycythémie primaire, [321](#)
  - source des cellules sanguine, [318–319](#), [321](#), [327](#), [543](#)
- Molarité, [A-7](#)
- Mole, [A-6–A-7](#)
- Molécules d'adhérence(CAMS), [46](#), [48](#)
- Molécules du CMH, [350–351](#). Voir Complexe majeur d'histocompatibilité
  - cancer, rôle dans le, [352](#)
- Molécules non polaires, [A-5](#)
- Molécules polaires, [A-5](#)
- Molécules, [2](#), [A-1](#). Voir Biomolécules
  - groupes fonctionnels des molécules organiques, [A-9](#)
  - macromolécules, [A-8](#)
  - molécules de nutriments, [561–562](#)
  - molécules inorganiques, [A-8](#)
  - molécules organiques, [A-8](#)
  - molécules polaires et non polaires, [A-5](#)
- Monocytes, [266](#), [316](#), [327](#)
  - fonctions des, [329](#)
- Monoglycérides
  - absorption dans l'intestin grêle, [499–500](#)
  - digestion des triglycérides et, [466](#), [487](#)
  - forme absorbable de la digestion des lipides, [466](#), [487](#)
- Monoiodotyrosine (MIT), [548–550](#)
- Monomères, [A-8](#)
- Mononucléaires (agranulocytes), [327](#)
  - nombre, [328](#)
- Mononucléose infectieuse, [329](#)
- Mononucléose, [329](#)
- Monosaccharides, [A-10](#)
  - forme absorbable de la digestion des glucides, [466](#), [495](#)
- Monoxyde d'azote (NO)
  - clou plaquettaire, libération par, [323](#)
  - comme médiateur vasodilatateur, [286](#)
  - fonctions du, [287](#)
  - hémoglobine et, [318](#)
  - LDLs (lipoprotéines de faible densité)et, [266–267](#)
  - sécrétion par les macrophages, [332](#)
  - spermatocytes, libération par, [613](#)
  - Viagra et, [598](#)
- Monoxyde de carbone (CO)
  - et hémoglobine, [318](#), [391](#)
- Morphine, [150](#), [177](#)
- Mort subite du nouveau-né, [399–400](#)
- Morula, [613](#)
- Motiline, [494](#)
- Motilité du tube digestif, [465–466](#)
  - complexe moteur migrant, [494](#)
  - contractions haustrales, [502](#)
  - de l'œsophage, [475](#)
  - de l'estomac, [476–479](#)
  - de l'intestin, grêle [493–494](#)
  - du côlon, [502–503](#)
    - émotions, effets des, [479](#)
  - mouvements de masse du côlon, [502](#)
  - segmentation dans l'intestin grêle, [493–494](#)
- Motivation
  - rôle des récepteurs nociceptifs, [149](#)
  - rôle du système limbique, [127](#)
- Motoneurones gamma, [225](#)
  - coactivation des, [226](#)
- Motoneurones alpha, [225](#)
  - coactivation, [226](#)
- Motoneurones, [192–193](#)
  - activation excessive dans les dystonies, [198](#)
  - anomalies de la commande des, [224](#)
  - jonction neuromusculaire, [193](#)
  - lésions des, [192–193](#)
  - messages reçus par les, [223–224](#)
  - motoneurones alpha, [225](#)
  - motoneurones gamma, [225](#)
  - voie finale commune, [192–193](#)
- Mouvements de masse, Voir côlon
- Mouvements propulsifs du tube digestif, [465–466](#)
- MSH (hormone stimulante des mélanocytes), [537](#), [555](#)
- Mucoviscidose, [47](#) (CFTR), [47](#)
- Mucus,
  - cervical, [611](#)
  - dans la sécrétion de l'estomac, [481–482](#)
  - dans la sécrétion de l'intestin grêle, [494–495](#)
  - dans la sécrétion du gros intestine [503](#)
  - de l'œsophage, [475](#)
  - der la salive, [472](#)
  - des voies aériennes, [357](#)
    - tapis roulant muqueux, [357](#)
- Muqueuse olfactive de, cellules basales, [178](#)
- Muqueuse oxyntique, [481](#)
- Muqueuse
  - de l'estomac, [480](#)
    - cellules à mucus de, [481](#)
  - de l'intestin grêle, [495–497](#)
  - du tube digestif, [467](#)
- Muscle cardiaque, [202](#), [203](#), [227](#)
  - activité pacemaker, [246–247](#)
  - approvisionnement du, [265](#)
  - comparaison aux autres types de muscle, [228–229](#)
  - dans l'insuffisance cardiaque, [264](#)
  - desmosomes dans le, [245](#)
  - et canaux calcium (Ca<sup>2+</sup>), [251–252](#)
  - excitation des fibres, [249–250](#)
  - interconnexions des cellules du, [245–246](#)
  - jonctions communicantes dans le, [49](#), [245](#)
  - loi fondamentale du coeur de Frank-Starling, [262](#)
  - période réfractaire, [252](#)
  - potentiel d'action du, [235](#), [250–251](#)
  - relation force-longueur, [235](#), [261–262](#)
  - tétanos, impossibilité du, [252](#)
    - lésions du, [255](#)
- Muscle ciliaire, [156](#), [164](#)
- Muscle entier, [213–214](#)
- Muscle lisse du tube digestif, couche interne circulaire, [467](#), [469](#)
- Muscle lisse multiunitaire
  - commande neurogène, [231](#)
  - comparaison aux autres types de muscle, [228–229](#)
- Muscle lisse unitaire
  - activité myogène, [231–232](#)



- comme syncytium fonctionnel, [231](#)  
 comparaison aux autres muscles, [228–229](#)  
 gradation de la contraction, [232–234](#)  
 ondes lentes de potentiel, [232](#)  
 potentiels pacemaker, [232](#)  
 système du nerveux autonome, effet du, [233](#)  
 tonus du, [232–233](#)
- Muscle lisse, [202](#), [203](#), [227–235](#). Muscle lisse multiunitaire ; Muscle lisse unitaire  
 absence de striation, [227–230](#)  
 comparaison des différents de muscles, [228–229](#)  
 corps denses, [228–229](#)  
 de l'appareil digestif, [469–470](#)  
 de l'utérus, [609](#)  
 des artérioles, [284](#)  
 des voies aériennes, [368](#)  
 du système nerveux autonome, effets sur l'activité du [233](#)  
 effet de l'hormone antidiurétique, [538](#)  
 effet du monoxyde d'azote (NO), [287](#)  
 étirement et force produite, [234](#)  
 facteurs l'influençant, [233–234](#)  
 jonctions communicantes dans le, [49](#)  
 lenteur et économie de la contraction, [234–235](#)  
 motilité du tube digestif et, [466](#)  
 poids dans l'organisme en %, [203](#)  
 relaxation du, [231](#)  
 rôle dans l'athérome, [266–267](#)  
 schéma de l'innervation, [234](#)  
 verrouillage de la contraction, [235](#)  
 vue au microscope, [230](#)
- Muscle squelettique, [202](#), [203](#), [222](#) Voir contrôle de la motricité ; Motoneurones ; Fibres musculaires ; Réflexes  
 base moléculaire de la contraction, [207–213](#)  
 calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), rôle dans la contraction [209–212](#)  
 charge soulevée, [218](#)  
 comme sphincters, [218](#)  
 comparaison aux autres muscles, [228–229](#)  
 contraction concentrique, [218](#)  
 contraction excentrique, [218](#)  
 contraction isométrique, [218](#)  
 contraction isotonique, [218](#)  
 contractions sous-maximales  
   recrutement asynchrone des unités motrices, [214](#)  
 effet sur le retour veineux, [299](#), [302](#)  
 flexion et extension, [208](#)  
 fréquence de stimulation, effet de, [214–215](#)  
 gradation de la contraction, [232](#)  
 jonction neuromusculaire, [193](#)  
 longueur optimale ( $l_0$ ), [216–217](#)  
 longueurs extrêmes, [217](#)  
 mécanique, [213–219](#)  
 monoxyde d'azote (NO), effet du, [287](#)  
 motoneurones et, [193](#), [195](#)  
 motricité, contrôle de la, [223–227](#)  
 muscle entier, [213–214](#), [223](#)  
 niveaux d'organisation, [205](#)  
   insertion, [218](#)  
 nombre de fibres se contractant, [214](#)  
 origine, [218](#)  
 période latente de la contraction, [213](#)  
 poids en % du poids du corps, [203](#)  
 production de chaleur, [521](#)  
 récepteurs du, [225–227](#)  
 relation force-longueur, [216–217](#)  
 relation force-vitesse, [219](#)  
 relaxation du, [212–213](#)  
 rigidité cadavérique, [211–212](#)  
 secousse musculaire, [214](#)  
 sommation des secousses, [215–216](#)  
 stéroïdes anabolisants, [222](#)  
 structure, [204–207](#)  
 tendons, [213–214](#)  
 téтанos musculaire, [215–216](#)  
 transmission de la force aux os, [217–218](#)  
 vitesse de contraction, [219](#), [220–221](#)  
 vols spatiaux, effet des, [224](#)
- Muscle volontaire, [203](#)  
 rôle du néocervelet, [131](#)
- Muscles inspiratoires accessoires, [372–373](#)
- Muscles inspiratoires, [372–373](#)  
 muscles inspiratoires accessoires, [372–373](#)
- Muscles intercostaux, [372](#)
- Muscles intercostaux  
 Externes, [372](#)  
 Internes, [373](#)
- Muscles involontaires, [203](#)
- Muscles non striés, [203](#). Voir Muscle lisse  
 dans le plasma, [316](#)  
 sodium ( $\text{Na}^+$ ) et réabsorption de [L](#), [421–422](#)  
 urée
- Muscles oculomoteurs [165](#)
- Muscles papillaires, [244](#) Voir Valves auriculoventriculaires
- Muscles respiratoires, [374](#)
- Muscles striés, [203](#)
- Muscles, [3, 4, 5](#), [10](#), [202–239](#). Voir Potentiel de membrane ; Muscle cardiaque ; Muscle squelettique ; Muscle lisse  
 comparaison de types de, [228–229](#)  
 couplage excitation-contraction, [208–209](#)  
 effet de l'hormone somatotrope, [543](#)  
 glissement des filaments, [207](#)  
 longueur optimale ( $l_0$ ), [216–217](#)  
 métabolisme énergétique et, [564](#)  
 microfilaments dans les, [36–37](#)  
 muscles expiratoires, [373](#)  
 muscles inspiratoires, [372–373](#)  
 muscles intercostaux, [372](#)  
 ponts d'union, [207–208](#)  
 rôle homéostatique des, [9](#), [12](#)  
 stockage de glycogène, [33](#)
- Musculeuse externe du tube digestif, [467](#), [469](#)
- Mutagènes, [A-28](#)
- Mutation ponctuelle, [A-28](#)
- Mutations somatiques, [A-28](#)
- Mutations, [A-27–A-28](#)  
 cancer et, [351](#)
- Myasthénie, [198](#)
- Myéline, gaines de [83–84](#)  
 cellules de Schwann, [84–85](#)  
 de la substance blanche, [117](#)  
 oligodendrocytes, [113](#)
- Myocarde, [245](#). Voir Muscle cardiaque
- Myofibrilles, [204](#)  
 lignes M des myofibrilles, [204](#)
- Myogène, activité, [231](#), [232](#)
- Myoglobine, [221](#)  
 du muscle cardiaque, [235](#)
- Myomètre, [609](#)
- Myopie, [157–158](#)
- Myosine, [36](#), [204](#)  
 dans le muscle lisse, [230–231](#)  
 filaments épais, [204–206](#)  
 molécules de, [204–206](#)  
 rigidité cadavérique, [211–212](#)  
 testostérone et, [223](#)
- ## N
- $\text{Na}^+$  potentiel d'équilibre du, [64](#)
- $\text{Na}^+$ . Voir sodium ( $\text{Na}^+$ )
- NADH, rôle dans la chaîne de transport des électrons, [29](#)
- Naissance Voir. Accouchement
- Nanisme, [546](#)  
 de l'hypothyroïdie (crétinisme), [551](#)
- Nausée, [479](#)  
 de la grossesse, [618](#)
- Navette Columbia, [224](#)
- Nécrose, [100–101](#)  
 du muscle cardiaque, [255](#)
- Néoglucogenèse, [554](#), [561](#)  
 et métabolisme des protéines, [571](#)  
 inhibition par l'insuline, [565](#)  
 stimulation par le cortisol, [554](#)  
 stimulation par le glucagon, [571](#)
- Néphrons, [406–408](#)  
 composant vasculaire, [407](#)  
 tubule, [407–408](#)
- Nerf vague. Voir pneumogastrique
- Nerf vestibulaire, [173](#)
- Nerf vestibulocochléaire, [132](#)
- nerf, [132](#), [158](#), [164](#)
- Nerfs craniens, [132–133](#)
- Nerfs extrinsèques du tube digestif, [470–471](#)
- Nerfs sacrés, [135–136](#)
- Nerfs spinaux, [135–136](#)  
 fibres afférentes dans les, [136–137](#)  
 fibres efférentes dans les, [136–137](#)
- Nerfs. Voir Axone ; Neurones  
 Auditif, [169](#)  
   vestibulaire, [173](#)  
 crâniens, [132](#)  
 effets du pH, [455](#)  
 et neurones, [137](#)  
 intercostaux, [135–136](#)



- lombaires, [135-136](#)
  - oculomoteurs, [132](#)
  - olfactif, [178](#)
  - optique, [158-163](#)
  - rachidiens, [135-136](#)
  - sacrés [135-136](#)
  - Neurohormones, [93, 94](#)
  - Neurohypophyse, [537](#)
  - Neuromodulateurs, [91](#)
  - Neurone postganglionnaire, [186, 192](#)
    - muscle lisse unitaire et, [233](#)
  - Neurone postsynaptique, [85](#)
    - délai synaptique, [87-88](#)
    - dépolarisation, [86](#)
    - hyperpolarisation, [87](#)
    - potentiel postsynaptique global, [88-89](#)
    - rôle intégrateur du, [90](#)
    - sommation spatiale, [89, 90](#)
    - sommation temporelle, [89-90](#)
    - synapse excitatrice, [86-87](#)
    - synapse inhibitrice, [87](#)
  - Neurones afférents, [110-111](#)
    - différents types, [194](#)
    - et activité du motoneurone, [223](#)
    - et potentiel récepteur, [147-148](#)
    - rôle dans les réflexes spinaux, [224](#)
  - Neurones efférents, [110-111, 138](#)
    - types comparés, [194](#)
  - Neurones inspiratoires, [395-396](#)
  - Neurones neurosécréteurs, [94](#)
  - Neurones, [137](#). Voir Neurones afférents ; Neurones efférents ; Interneurones ; Potentiel de membrane ; Motoneurones ; Synapse
    - « langage » du système nerveux, [92](#)
    - classification fonctionnelle, [110-111](#)
    - convergence, [92](#)
    - corps cellulaire, [78-79](#)
      - afférences synaptiques sur le corps cellulaire, [85](#)
      - anatomie, [79](#)
      - dans la substance grise, [117](#)
      - de l'encéphale, [114-115](#)
      - différentes parties des, [78-79](#)
      - divergence, [92](#)
      - du centre respiratoire, [395-396](#)
      - et astrocytes, [112](#)
      - et cellules gliales, [111-113](#)
      - et ingénierie tissulaire, [7](#)
      - neurones postsynaptiques, [85](#)
      - neurones présynaptiques, [85](#)
      - potentiel de membrane, [66, 71](#)
      - tube de régénération, [113](#)
  - Neuropathies, dans le diabète sucré, [569](#)
  - Neuropeptide Y (NPY), [514](#)
  - Neuropeptides, [91, 514](#)
  - Neurotransmetteurs, [92, 93, 94](#). Voir Synapses ; neurotransmetteurs particuliers
    - agissant comme des hormones, [104](#)
    - agonistes/antagonistes, [191](#)
    - astrocytes et, [112](#)
    - dans la fente synaptique, [88](#)
    - monoxyde d'azote (NO) comme, [287](#)
    - neurotransmetteurs communs, [88](#)
    - rôle dans l'émotion et le comportement, [127](#)
    - rôles, [85-86](#)
    - spécificité, [103](#)
    - stockage dans les vésicules synaptiques, [85](#)
  - Neutralisation, réactions de, [A-9](#)
  - Neutrons, [A-1](#)
  - Neutrophiles, [316, 327](#)
    - « Neutrophil extracellular trap » (NETs), [328](#)
      - production anormale, [329](#)
      - et activation des kinines, [333](#)
    - facteur de stimulation des granulocytes, [328](#)
    - fonctions, [328](#)
    - infections et, [332](#)
    - lactoferrine, sécrétion de, [332-333](#)
    - numération, [328](#)
  - Nez, [366](#)
  - Niacine, [29](#)
  - Nicotine, [177](#). Cigarette, fumée de
    - absorption par la peau, [356](#)
  - Nicotiniques, récepteurs, [191](#)
  - Nitroglycérine, [267](#)
    - absorption par la bouche, [473](#)
  - Niveau de consigne, [13](#)
  - Niveaux d'organisation dans l'organisme, [2](#)
  - NMDA, récepteurs, [114](#)
  - Nocicepteurs polymodaux, [149](#)
  - Nocicepteurs thermiques, [149](#)
  - Nocicepteurs. Voir Récepteurs de la douleur
  - Noeud sinusal, [247-249](#)
    - comme pacemaker du cœur, [247](#)
    - dans le bloc auriculoventriculaire complet, [255](#)
    - effet de la stimulation parasympathique, [260](#)
    - effet de la stimulation sympathique, [260-261](#)
    - effet du système nerveux autonome, [260](#)
    - électrocardiogramme (ECG) et, [253](#)
    - fréquence cardiaque et, [259-260](#)
    - initiation du potentiel d'action, [250-251](#)
    - voie interatriale et, [249-250](#)
    - voie internodale et, [250](#)
  - Noeuds de Ranvier, [85](#)
  - Non histones, [A-18](#)
  - Noradrénaline, [558-559](#)
    - comme neurotransmetteur, [88](#)
    - émotion et, [127](#)
    - excrétion de la, [423](#)
    - hormone thyroïde, action permissive par [1, 550](#)
    - récepteurs adrénergiques, [191](#)
    - sécrétion par la médullosurrénale, [190](#)
    - sécrétion par les fibres postganglionnaires sympathiques, [186](#)
  - Normalité, [A-7-A-8](#)
  - Nouveau-né. Voir Lactation
    - erreur de la différenciation sexuelle, [588](#)
    - mort subite du nouveau-né, [399-400](#)
    - sécrétion de TRH (Stimuline de l'hormone thyroïdienne), [550](#)
    - syndrome adrénogénital, [557](#)
    - thermogenèse chimique sans frisson, [521](#)
  - Noyau arqué, [514](#)
  - Noyau central, température du, [518](#)
  - Noyau de la cellule, [18, 20, 35](#)
    - érythrocytes, absence dans les, [318](#)
    - plaquettes, absence dans les, [321](#)
    - pores du, [20](#)
  - Noyau suprachiasmatique, [536](#)
  - Noyau vestibulaire, [174-175](#)
  - Noyaux de la base, [115, 116](#)
    - et contrôle de la motricité [123-125, 131, 224](#)
  - Nucléotides, [A-16](#)
    - de l'ADN (acide désoxyribonucléique), [A-17](#)
  - Nutriments essentiels, [561-562](#)
  - Nutriments. Voir Aliments ; Métabolisme
    - énergétique
      - anémie nutritionnelle, [319](#)
      - nutriments essentiels, [561-562](#)
      - placenta et, [615](#)
- ## O
- Obésité gynoidale, [517](#)
  - Obésité, [516-517](#)
    - diabète de type II, [568](#)
  - Obscurité, adaptation à, [161-162](#)
  - Occipitaux lobes, [117-118](#)
  - Oculomoteurs nerfs, Voir Nerfs
  - Ocytocine, [14, 533, 537-538](#)
    - effets, [538](#)
    - lactation et, [538, 624-625](#)
    - rôle dans l'accouchement, [620](#)
    - utérus et, [14, 538, 620, 623](#)
  - Odeur, Voir Olfaction
  - Odorants, [178](#)
  - Oedème, [297-298](#)
    - Dans l'inflammation, [331](#)
    - pulmonaire, [386](#)
  - Oeil, [150-165](#). Voir Photorécepteurs ; Cônes et bâtonnets
    - accommodation, Rôle du cristallin [155-158](#)
    - amblyopie, [109](#)
    - anomalies, [156-158](#)
    - champ visuel, [162-163](#)
    - dans la maladie de Graves-Basedow, [552](#)
    - effets du système nerveux autonome, [189](#)
    - et archéocervelet, [130](#)
    - et diabète sucré, [569](#)
    - et noyaux vestibulaires, [174-175](#)
    - exophtalmie, [552](#)
    - illusions d'optique, [146](#)
      - chiasma optique, [163](#)
      - disque optique [158, 164](#)
      - nerf optique, [132, 158, 164](#)
      - radiations optiques, [163](#)



- moyens de protection, [150-151](#)
- perception de la profondeur, [163-164](#)
- privilège immunitaire des, [350](#)
- réfraction de la lumière, [153-155](#)
- rôle dans l'équilibre, [174-175](#)
- rôle des constituants des, [164](#)
- rôle du thalamus dans la vision, [163-165](#)
- sensibilité, [161-162](#)
- structure, [151-152](#)
- vision des couleurs, [162](#)
- vision en gris, [160-161](#)
- voies optiques, [163](#)
- Oesophage
  - onde péristaltique primaire, [475](#)
  - onde péristaltique secondaire, [475](#)
  - sécrétion de mucus, [475](#)
  - situation dans le tube digestif, [467](#)
  - sphincter supérieur de [I](#), [474-475](#)
- Oestradiol, [535](#)
- Oestriol, [535](#)
- Oestrogènes, [535](#), [556-558](#), [583](#)
  - absorption par la peau, [356](#)
  - dans l'environnement, [600](#)
  - durant la phase folliculaire, [603](#), [606](#)
  - durant la phase lutéale, [605](#)
  - effet sur les seins, [610](#), [623](#)
  - et caractères sexuels secondaires, [584](#)
  - et cycle menstruel, [609-610](#)
  - et pic de LH, [608](#)
  - lors de la puberté, [610](#)
  - rôle dans l'accouchement, [620](#)
  - rôle dans la lactation, [623](#)
  - rôle dans la maturation de l'ovocyte, [601](#)
  - rôle pendant la grossesse, [619](#), [624](#)
  - sécrétion par le corps jaune, [605](#)
  - sécrétion par le placenta, [618-619](#)
- Oeuf. Voir Ovocyte
- Olfaction, [178-180](#)
  - adaptation du système olfactif, [179](#)
  - bulbe Olfactif, [179](#)
    - muqueuse olfactive, [178](#)
    - nerf olfactif, [132](#), [178](#)
    - réceptrices cellules, [178](#)
  - cellules de soutien, [178](#)
  - cellules mitrales, [179](#)
  - composants d'une odeur, détection des, [178-179](#)
  - discrimination des odeurs, modalités, [179](#)
  - goût et, [177](#)
- Oligodendrocytes, [84-85](#), [113](#)
- Ombilic (nombril), [623](#)
- Oncogènes, [A-30](#)
- Onde péristaltique primaire de l'oesophage, [475](#)
- Ondes lentes de potentiel, [75](#), [232](#), [233](#)
  - dans l'estomac, [476](#)
  - dans le tube digestif, [469](#)
- Ondes sonores, [166-167](#)
  - transmission des, [170](#)
- Ondes thermiques, [519](#)
- Ongles, [356](#)
- Opiacés endogènes, [150](#)
  - dans l'anorexie nerveuse, [517](#)
- Opiacés, récepteurs des, [150](#)
- Opsine. Voir Photorécepteurs
- Opsonines, [332](#)
  - anticorps comme, [338](#)
  - composants du complément comme, [335](#)
- Optique. Voir Yeux
  - illusions, [146](#)
- Oreille externe, [165](#), [167-168](#), [176](#)
- Oreille interne, [165](#), [169](#), [176](#)
- Oreille moyenne, [165](#), [168-169](#), [176](#)
- Oreille, [165-175](#). Voir Son
  - anatomie, [165](#)
  - appareil auditif, [171](#)
  - appareil vestibulaire, [172-175](#)
  - audition, [165-172](#)
  - canaux semicirculaires, [172-173](#)
  - chaîne des osselets, [168](#)
  - cochlée, [169-172](#)
  - et équilibre, [165](#), [172-175](#)
  - membrane tympanique, [167-169](#)
  - oreille externe, [167-168](#)
  - oreille interne, [169-175](#)
  - oreille moyenne, [168-169](#)
  - otolithes, [172](#), [173-175](#)
  - pavillon de l'oreille, [167-168](#)
  - rôle des principaux composants, [176](#)
  - seuil de l'audition, [172](#)
  - surdité, [172](#)
  - température tympanique, [518](#)
  - transmission des ondes sonores, [170](#)
- Oreillettes, [242](#)
  - cycle systole/diastole, [255](#)
  - et système nerveux autonome, [260](#)
  - excitation, [249-250](#)
  - reflux du sang dans, [245](#)
  - ventricules, vidage dans les, [242-244](#), [255](#)
- Orgae de Corti, [169](#), [176](#)
- Organe voméronasal (VNO), [179-180](#)
- Organes de conditionnement du sang, [275-276](#), [293](#)
- Organes digestifs accessoires, [467](#)
- Organes génitaux externes, [583](#)
  - dans le syndrome adrénogénital, [557](#), [588](#)
- Organes, [5](#)
- Organites, [18](#), [20](#), [35](#). Voir Organites particuliers
  - des plaquettes, [321](#)
  - érythrocytes, absence dans les, [318](#)
  - lysosomes fusionnant avec les, [26](#)
- Organophosphates, [198](#)
- Orgasme
  - au cours du rapport sexuel, [597](#)
  - dans le sexe féminin, [599](#), [601](#)
  - dans le sexe masculin, [599](#)
- Os
  - allongement des, [543-544](#)
  - croissance, [543-544](#)
  - déposition et résorption, [574](#)
  - effet de la testostérone, [589](#)
  - et contraintes mécaniques, [574](#)
  - et déficience en vitamine D, [577](#)
  - et moelle osseuse, [318](#)
  - et PTH (hormone parathyroïde), [574-575](#)
- ingénierie tissulaire, [7](#)
- liquide de [I](#), [574](#)
- transmission de la force musculaire, [217-218](#)
- Osmolarité, [A-10](#). Voir Osmorécepteurs
  - de l'urine, [433-435](#)
  - définition, [448](#)
  - du LEC, [446](#), [448-449](#)
  - équilibre hydrique et, [445-447](#)
  - hypertonie, [427](#)
  - hypotonie, [427](#)
  - ions responsables de [I](#), [448-449](#)
  - isotonie, [427](#)
  - régulation ^par les reins, [406](#)
- Osmorécepteurs, [146](#)
  - du tube digestif, [471](#)
  - hypothalamiques, [452](#)
- Osmose, [52-55](#)
  - eau pure et Substance dissoute nonpénétrante, [54-55](#)
  - substance dissoute nonpénétrante, et, [53-55](#)
  - substance dissoute pénétrante, et, [53](#)
- Osselets de l'oreille, [168-169](#)
- Ossification, [544](#)
- Ostéomalacie, [577](#)
- Ostéoblastes, [543](#), [574](#)
- Ostéoclastes, [543](#)
- Ostéocytes, [544](#), [574](#)
- Ostéoporose, [574](#)
- Otolithes, [172](#), [173-175](#)
- Oubli, [129](#)
- Ovaires, [583](#), [601](#)
  - cellules-souches, [602](#)
  - FSH (hormone folliculo stimulante) et cycle ovarien, [606](#)
  - gonadotropines, [539](#)
  - gonadotropin-releasing hormone (GnRH) et, [606](#)
  - hormones, généralités [535](#)
  - interactions hormonales au cours du cycle ovarien, [606-610](#)
  - LH (hormone lutéinisante) au cours du cycle ovarien, [606](#)
  - ménopause, [610-611](#)
  - phase folliculaire, [602-603](#)
  - phase lutéale, [602-603](#), [605](#)
  - somatomédines (IGF) et, [544](#)
  - syndrome adrénogénital, [557](#)
- Oviductes, [584](#)
- Oviductes. Voir Trompes de Fallope
- Ovocyte primaire. Voir Ovocyte
- Ovocyte, [583](#), [601](#)
  - fécondation de [I](#), [611-613](#)
  - libération par le follicule, [602](#)
  - nombre haploïde de chromosomes dans [I](#), [587](#)
  - ovocyte mature, formation de [I](#), [602](#)
- Ovocyte
  - primaire, [601-602](#)
  - secondaire, [602](#)
- Ovogenèse, [584](#), [601](#)
  - comparaison à la spermatogenèse, [602](#)



représentation schématique, 603  
 Ovulation, 605  
   contrôle hormonal de l', 606-608  
   développement du follicule et, 604  
   FSH (hormone folliculo stimulante) et, 607-608  
   prévention par un contraceptif, 616-617  
 Oxydation, 561  
 Oxygène ( $O_2$ ), 3. Voir Echanges gazeux ;  
   Transport des gaz ; Coeur ;  
   Phosphorylation oxydative ;  
   Respiration  
   cerveau, apport au, 114  
   dans la chaîne de transport des électrons, 29  
   dans le plasma, 316  
   diffusion de l', 51  
   diffusion nette, 387  
   équivalent énergétique de l' $O_2$ , 513  
   et artérioles, 285  
   et capillaires systémiques, 386-387  
   et chémorécepteurs périphériques, 397-398  
   air alvéolaire, 384-385  
   et diffusion capillaire, 293  
   et homéostasie, 7, 9  
   et mal aigu des montagnes, 394  
   et placenta, 615  
   et sécrétion d'érythropoïétine, 319  
   et sommeil, 133  
   exercice, récupération de l', 220  
   phosphorylation oxydative, 29  
   polycythémie primaire, 321  
   transfert net d' $O_2$  et hémoglobine, 389-390  
   transport par l'hémoglobine, 317-318, 387-391  
 Oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ), 387

## P

Pacemaker artificiel, 249  
 Pacemaker du coeur, 246-247  
   activité anormale, 248-249  
   activité normale, 247-248  
   pacemakers artificiels, 249  
 Pacemakers latents du coeur, 249  
   volume des cellules tassées, 315  
 Palais, 472  
 Paléocervelet, 130-131  
 Paludisme, anémie hémolytique dans le, 320  
 Pancréas endocrine, 486, 528 Voir Insuline,  
   Glucagon  
   effets du système nerveux autonome, 189  
   hormones du, rôle dans le métabolisme, 564-572  
   hormones, propriétés résumées 534  
   schéma anatomique, 487  
 Pancréas exocrine, 467 Voir Enzymes  
   pancréat  
 Pancréas, 486-488. Voir Pancréas  
   endocrine ; Pancréas exocrine  
   Acinus, 486

  dans la mucoviscidose, 47  
   enzymes protéolytiques, 486  
   cellules acineuses, 486  
   insuffisance, 487  
   métabolisme énergétique, rôle dans le 564  
   transplants dans le diabète sucré, 569  
 anomalie des récepteurs de l'hormone  
   somatotrope (nanisme de Laron), 100  
 Paracrines, Médiateurs, 93-94  
   histamine, 287  
   somatostatine, 482, 564  
 Paralysie flasque, 224  
 Paralysie spasmodique, 224  
 Paralysie, anomalies des motoneurones, 224  
 Paraplégie, 224  
 Parathyroïdes, 528. Voir PTH (hormone  
   parathyroïde)  
   anomalies des, 577  
   hormones, généralités, 534  
 Pariétaux lobes, 117, 118-119  
 Paroi thoracique, 370  
 Pasteur, Louis, 343  
 Pathophysiologie, 15  
 Paupières, 150-151  
 Peau, 5, 10, 314  
   anatomie, schéma, 336  
   comme système de défense, 355-357  
   dans la réponse à la chaleur, 521, 523  
   dans la réponse au froid, 522  
   derme, 356  
   épiderme, 355-356  
   hypoderme, 356  
   perte d'eau par la, 451  
   production de vitamine D, généralités 535  
   rides et toxine botulique, 198  
   rôle dans l'homéostasie, 12  
   rôle dans la thermorégulation, 521  
   testostérone, effet sur la peau, 589  
   toxines exocrines de la, 356  
 Pédoncules cérébraux, 115, 131-133  
 Pénicilline  
   cause de choc anaphylactique, 354  
   élimination par le système de sécrétion  
     des ions organiques, 424  
 Pénis, 584, 594  
   éjaculation, 599  
   érection, 597-599  
   monoxyde d'azote (NO), effets du, 287  
 Pepsinogène, 481  
   activation par l'acide chlorhydrique (HCl), 481  
   digestion des protéines par le, 481  
   phase céphalique de la sécrétion gastrique, 483  
 Peptide natriurétique auriculaire (ANP), 418, 535  
 Perception, 145-146  
 Perforine, 348  
 Périnée, 584  
 Période de sensibilisation, 353  
 Période latente de la contraction, 213  
 Période réfractaire absolue, 82-83  
 Période réfractaire relative, 82-83

Période réfractaire  
   de l'acte sexuel masculin, 599  
   des potentiels récepteurs, 147  
   du muscle cardiaque, 252  
   du potentiel d'action, 80-83  
 Péristaltisme  
   complexe moteur migrant, 494  
   dans l'estomac, 476-478  
   dans l'intestin grêle, 494  
   dans l'oesophage, 475  
   effet du monoxyde d'azote (NO) affecting, 287  
   progression du bol alimentaire, 475  
 Perméabilité de la membrane cellulaire  
   des récepteurs, 147  
   potentiel d'action et, 76-78  
   solubilité et, 50  
 Permissivité  
   cortisol et catécholamines, 554  
   effet sur la réponse des cellules-cibles, 532-533  
 Peroxysomes, 20, 24, 26, 35  
   enzymes oxydatifs, 26  
 Perte insensible d'eau, 451  
 Pertes sensibles d'eau, 451  
 Perturbateurs endocrines de  
   l'environnement, 600  
 Pesée dans l'eau, 517  
 Petites lèvres, 584  
 pH, 454. Voir Equilibre acido-basique  
   dans différentes solutions, 455  
   défense contre les changements du, 456-461  
   définition, 454-455  
   déséquilibre du, A-33-A-36  
   du contenu de l'estomac, 467  
   du contenu du tube digestif, 481  
   fluctuations du, 455  
   glycolyse et, 220  
   hémoglobine et, 318  
   homéostasie et, 9  
   nature logarithmique du, A-29  
   protéines du plasma, effet tampon des, 317  
   rôle de l'appareil respiratoire, 458  
 Phagocytes, 93, 332  
   cellules de Sertoli comme, 593  
   microglie, 113  
 Phagocytose, 25-26  
   macrophages, rôle des, 345  
   renforcement par des anticorps, 338  
 Pharynx, 168, 366-367  
   place dans le tube digestif, 467  
   rôle dans la déglutition, 472  
 Phase d'absorption, 563-564, 566, 570-571  
 Phase dispersée, taille des particules, A-8  
 Phase folliculaire, 602-605  
   formation de l'antre, 604-605  
   formation du follicule mature, 605  
   hormones et, 606  
   ovulation, 605  
 Phase intestinale de la sécrétion gastrique, 483



- Phase lutéale, 602–603, [605](#)
- Phase sécrétoire du cycle menstruel, Voir Cycle menstruel
- Phéromones, [179–180](#)
- Phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), 573
- comme anion intracellulaire, [445](#)
  - comme tampon chimique, [457](#), [A-30](#)
  - élimination rénale, 575
  - insuffisance rénale et, [434](#)
  - liaisons phosphate à forte énergie, [A-16](#)
  - PTH (hormone parathyroïde) et, 575
  - réabsorption tubulaire du, [420–421](#)
  - régulation rénale du, [406](#)
- Phosphate de calcium, cristaux de, 543
- Phosphodiesterase 5 (PDE5), [598–599](#)
- Phospholipides. Voir Double couche lipidique
- molécules, structure des, [44](#)
- Phosphorylation oxydative, [29](#), [219](#)
- dans les fibres musculaires, [221](#)
- Phosphorylation, [58](#). Voir Phosphorylation oxydative
- de la protéine kinase A par le cAMP, [99](#)
  - de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, [58–59](#)
  - des transporteurs membranaires, [58](#)
- Photopigments, [159](#)
- Photorécepteurs, [146](#)
- dans les couches de la rétine, [158–159](#)
  - dégénérescence maculaire liée à l'âge, [159](#)
  - opsine, [159](#)
  - représentation schématisée, [160](#)
  - rythme circadien et, [536](#)
  - structure, [159–160](#)
- Photorécepteurs, extrémité synaptique [159](#)
- Phototransduction, [159](#), [161](#)
- Phrénique, nerf [372](#)
- Physiologie, définition, [1](#)
- PIH (inhibine de la prolactine), [540](#)
- Pilosité pubienne, 584
- Pilule contraceptive, 616–617
- Pilule du lendemain, Voir Contraception
- Pinocytose, [25](#)
- Piqûre d'abeille, et choc anaphylactique, [354](#)
- Placenta, 584, [615–619](#)
- comme organe endocrine, [615–619](#)
  - cordon ombilical, [615](#)
  - horloge du, 620
  - villosités du, [615](#)
  - délivrance, [622–623](#)
  - DHEA (déhydroépiandrostérone), sécrétion de la, 618–619
  - fonctions du, [615–616](#)
  - formation du, [615](#)
  - hormones, généralités [535](#)
  - hormones sécrétées par le, 616–619
  - oestrogènes, sécrétion d', 618–619
  - progestérone, sécrétion de, 618–619
- Plancher pelvien, [436](#)
- Plaque d'athérome, Voir Athérosclérose
- Plaque motrice, Voir Jonction neuromusculaire
- Plaque
- athérosclérotique, [266](#)
  - du desmosome, [48](#)
- Plaquettes [314](#), [316](#), [321–326](#). Voir aussi Coagulation ; hémostasie
- formation du clou, [322](#)
  - hémophilie et, [326](#)
  - leucémie et, [329](#)
  - moelle osseuse rouge et, [318](#)
  - monoxyde d'azote (NO), effets du, [287](#)
  - nombre, [328](#)
  - production par les mégacaryocytes, [321](#)
- Plasma, [8](#), [314](#), [315–317](#). Voir Equilibre hydroélectrolytique ; Clairance plasmatique ; Protéines plasmatiques ; composants particuliers
- concentration du glucose, [420](#)
  - constituants du, [316](#)
  - constituants inorganiques du, [316](#)
  - constituants organiques du, [316](#)
  - dénaturation, [A-15](#)
  - écoulement par les pores capillaires et distribution du, [295](#)
  - élément du liquide extracellulaire, [8](#), [445](#)
  - et choc, [308–309](#)
  - exercice et volume plasmatique, [449](#)
  - hormones dans le, [316](#), [530–532](#)
  - hormones hydrophiles dans le, [97](#)
  - hormones lipophiles dans le, [97](#)
  - oedème et, [297](#)
  - paroi des vaisseaux comme barrière, [445](#)
  - pression colloïde osmotique du, [294](#), [412](#)
  - proportion d'eau dans le, [445](#)
  - reins et volume du, [406](#)
  - volume moyen, [315](#)
- Plasmine, [325](#)
- Plasminogène, [325](#)
- Plasmocytes, [335](#), [336](#)
- comparaison aux lymphocytes B, [337](#)
  - différentiation de clones lymphocytaires en, [340–341](#)
  - sécrétion d'anticorps par les, [336–337](#)
- Plasticité du cerveau, [121](#)
- Plateau au cours de l'acte sexuel, [250–251](#)
- dans le sexe féminin, 599, 601
  - dans le sexe masculin, [597](#)
- Plateau de la courbe de saturation de l'hémoglobine, 388
- Plateau du potentiel d'action des cellules cardiaques contractiles, [250](#)
- Pleurésie, [369](#)
- Plèvre
- cavité, [369](#)
  - liquide, [369](#)
  - pneumothorax, [371](#)
  - pression pleurale, [369–370](#)
- Plexus myentérique, 470
- Plexus nerveux intrinsèque du tube digestif, 470
- Plexus sous muqueux du tube digestif, 470
- Pli cutané, épaisseur du, [517](#)
- Plongée profonde, [395](#)
- Plus petite unité fonctionnelle, [204](#)
- néphron comme, [406](#)
  - sarcomère comme, [204](#)
- Pneumogastrique, [132](#), [133](#)
- effet sur la fréquence cardiaque, [259–260](#)
  - rôle dans la sécrétion biliaire, [493](#)
- Pneumonie
- effet sur les échanges gazeux, 386
  - loi de diffusion de Fick et, [52](#)
- Pneumotaxique, centre, [395](#), [396](#)
- Pneumothorax, [371](#)
- Podocytes, 411
- Poids
- anorexie nerveuse, [517](#)
  - au cours de la grossesse, [619](#)
  - hypothyroïdie et, 551
  - leptine, et 514
  - obésité, [516–517](#)
  - poids moléculaire, [A-6–A-7](#)
  - stabilité du poids, maintien de la, 513–514
- Point focal, [153](#)
- Pointe (apex) du cœur, [242](#)
- Poisons. Voir Toxines
- Polarisation, [72](#)
- Poliovirus, [192](#)
- Pollution par des oestrogènes de l'environnement, [600](#)
- Polyarthrite chronique évolutive, [338](#), [350](#)
- cortisol et, [555](#)
- Polycythémie, [320–321](#)
- Polyglobulie
- primaire, [321](#)
  - secondaire, [321](#)
- Polymères, [A-8](#)
- Polynucleaires, [327](#), [328](#)
- Polynucléotides, brin de, [A-17–A-18](#)
- Polypeptides, [A-17](#)
- Polyphagie, 567
- Polyribosomes, [A-24](#)
- Polysaccharides, [A-10](#)
- digestion des, [466](#)
- Pomme d'Adam, [367](#)
- Pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , [58–59](#)
- des astrocytes, [112](#)
  - et cotransporteurs, [419](#)
  - potentiel de membrane et, [63–66](#)
  - rôle dans la sécrétion tubulaire, [422–423](#)
  - rétablissement des gradients de concentration, [78](#)
- Pompe respiratoire, et retour veineux, [302](#), [303](#), [366](#)
- Pompe, [58](#). Voir Cœur ; pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  basolatérale de l'épithélium intestinal, [422–423](#)
- Ponts d'union, [204](#), [205–206](#)
- ATP comme source d'énergie, [210–211](#)
  - couplage excitation-contraction, [208–209](#)
  - dans le muscle lisse, [230](#)
  - dans le muscle unitaire, [232](#)
  - du muscle cardiaque, [235](#)
  - flexion des, [207–208](#)
  - rôle dans la contraction, [207–209](#)
  - rôle du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [208](#)
  - schéma du cycle des, [212](#)
  - sommation des secousses, [215–216](#)
- Pool interne, [443–444](#)



(14) 014 193 449250 1030 1770



PRH (stimuline de la prolactine), [540](#)  
 Privilège immunitaire, [350](#)  
 PRL. Voir Prolactine  
 Procarboxypeptidase, [486-487](#)  
 Production du lait. Voir Lactation  
 Produits de déchet, [A-5](#)  
 Produits de déchet. Voir aussi Fèces ; Urine  
   bilirubine, [492](#)  
   dans le plasma, [316](#)  
   homéostasie et, [9](#)  
   péroxisomes, rôle des [26](#)  
   substances indésirables, réabsorption des, [422](#)  
 Progestérone, [535](#), [583](#)  
   corps jaune, [605](#)  
   dans le cycle menstruel, [609-610](#)  
   lactation, rôle dans la [623](#)  
   rôle dans la grossesse, [619](#), [624](#)  
   sécrétion par le placenta, [618-619](#)  
 Prolactine, [534](#), [624](#), [625](#)  
   effets, [538](#)  
   inhibine de la (PIH), [540](#), [625](#)  
   stimuline de la (PRH), [540](#), [625](#)  
 Pro-opiomélanocortine, [555](#), [559](#)  
 Prophase, [A-25](#)  
 Proprioception, [119](#), [224](#), [225](#)  
 Prostacycline,  
   comme dérivé de l'acide  
     arachidonique, [596](#)  
   libération par l'endothélium normal, [323](#)  
 Prostaglandines  
   aspirine, blocage de la production par l', [596](#)  
   effets connus ou possibles, [596](#), [597](#)  
   excrétion, [423](#)  
   fièvre, rôle dans la, [524](#)  
   fonctions, [595-596](#)  
   pyrogène endogène et, [333](#)  
   récepteurs à la douleur et, [149](#)  
   sécrétion par les vésicules séminales, [595](#)  
 Prostate, [584](#), [595](#)  
   cancer, [600](#)  
   rôles, [595](#), [596](#)  
   situation, [595](#), [596](#)  
 Protéine kinase A, [99](#)  
 Protéines contractiles, [206](#)  
 Protéines d'horloge, [536](#)  
 Protéines de la membrane, [45](#)  
   fonctions des, [46](#)  
 Protéines de structure, [563](#)  
 Protéines de transport, [46](#)  
 Protéines G, [98-99](#)  
 Protéines jonctionnelles. Voir Jonction  
   étanche  
 Protéines plasmatiques, [316](#)  
   du système du complément, [334-335](#)  
   fonctions des, [316-317](#)  
   gammaglobulines, [317](#)  
   insuffisance rénale et perte de, [434](#)  
   kinines, [333](#)  
   plasmine, [325](#)  
 Protéines régulatrices, [207](#)

Protéines, [A-12-A-15](#). Voir Acides aminés ;  
   Protéines de la membrane ; Protéines  
   plasmatiques  
   absorption dans l'intestin grêle, [499](#)  
   comme enzymes, [455](#)  
   comme source d'énergie, [31](#), [563](#)  
   comme tampon chimique, [457](#), [A-30](#)  
   complexe de Golgi, [22-24](#)  
   hormone somatotrope et, [573](#)  
   composition chimique, [A-12-A-13](#)  
   cortisol et dégradation des, [554](#)  
   de la salive, [472](#)  
   de liaison des androgènes, [593](#)  
   dégradation, [561](#)  
   dénaturation, [A-15](#)  
   diabète et catabolisme des, [567-568](#)  
   digestion dans l'antre de l'estomac, [486](#)  
   digestion dans la bordure en brosse, [495](#)  
   digestion par le pepsinogène, [481](#)  
   digestion, [466](#), [496](#)  
   glucagon et, [571](#)  
   hydrolyse des, [A-15](#)  
   liaison peptide, [A-13](#)  
   protéines de la membrane, [45](#)  
   protéines de structure comme forme de  
     stockage, [563](#)  
   réticulum endoplasmique (RE) et, [21-22](#)  
   ribosomes du cytosol et, [33](#)  
   RNA de transfert (tRNA), rôle dans la  
     synthèse, [A-22-A-24](#)  
   savour d'umami, [177](#)  
   schéma de la structure, [A-14](#)  
   stimulant de la sécrétion gastrique, [483](#)  
   stimulation de la synthèse par l'insuline,  
     [566](#)  
   structure quaternaire, [A-15](#)  
   structure secondaire, [A-13-A-15](#)  
   structure tertiaire, [A-15](#)  
   structure, [A-13-A-15](#)  
     structure primaire, [A-13](#)  
   synthèse, [22-24](#), [466](#), [561](#), [A-22-A-24](#)  
   testostérone, effet anabolisant, [589](#)  
   titine, [204](#)  
   transport par les lymphatiques, [297](#)  
 Prothrombine, [323](#)  
 Protons, [A-1](#)  
   accepteurs de, [A-9](#)  
   donneurs de, [A-9](#)  
   inhibiteurs de la pompe à protons et  
     ulcère, [485](#)  
 Protubérance (du tronc cérébral), [115](#),  
   [131-133](#)  
 Prozac, [127](#)  
 Pseudohermaphrodisme féminin, [557](#)  
 Pseudomonas aeruginosa, [47](#)  
 Pseudopodes, [25](#), [26](#), [36](#)  
 Pseudopuberté précoce, [557](#)  
 PTH (hormone parathyroïde), [534](#)  
   action sur les reins, [575](#)  
   calcitonine et, [575-576](#)  
   calcium (Ca<sup>2+</sup>) et, [573-575](#)  
   déficit en, [576-577](#)  
   effet sur l'os, [574-575](#)

élimination phosphate (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) et, [575](#)  
 hypersécrétion, [576](#)  
 hypocalcémie et, [575](#)  
 production d'un analogue par le placenta,  
   [619](#)  
   régulation de la sécrétion de, [575](#)  
 Puberté  
   dans le sexe féminin, [610](#)  
   et sécrétion de DHEA  
     (déhydroépiandrosterone), [556](#)  
   mélatonine, rôle de la and, [536](#), [594](#)  
   pseudopuberté précoce, [557](#)  
   erreurs de différenciation sexuelle et, [588](#)  
   stimuline des hormones gonadotropes  
     (GnRH) et, [594](#)  
   testostérone in, [589](#)  
 Pupille, [153](#), [164](#)  
 Purpura thrombocytopénique, [326](#)  
 Pus, [332](#)  
 Pyramides rénales, [406-407](#)  
 Pyrogènes endogènes (EP), Voir fièvre  
 Pyrose, voir Estomac, brûlures  
 PYY<sub>3-36</sub>, [514-515](#)

## Q

Quadriceps, [225-226](#), [227](#)  
 Quadriplégie, [224](#)  
 Qualité du son, [167](#)  
 Queue de cheval, [135-136](#)  
 Queue du spermatozoïde. Voir  
   spermatozoïde

## R

Rachitisme, [577](#)  
 Racine antérieure, [136-137](#)  
 Racine postérieure, [136-137](#)  
 Radiation. Voir Transfert de chaleur  
 Radiations ionisantes, [351](#)  
   en tant que facteur carcinogénique, [351](#)  
   production de leukocyte et, [329](#)  
 radiations, [163](#)  
   voies, [163](#)  
 Radicaux libres  
   effet de la mélatonine, [536](#)  
   rôle dans l'athérosclérose, [266](#)  
 Rapport de stimulation des cônes, [162](#)  
 Rapport sexuel, [596-601](#)  
   cycle dans le sexe féminin, [599](#)  
   cycle dans le sexe masculin, [596-599](#)  
   orgasme, [599](#), [601](#)  
   Phase d'excitation, [597](#), [599](#)  
     cycle féminin, [599-601](#)  
     phase de résolution, [597](#), [599](#)  
 Rate, érythrocytes dans la, [318](#)  
 Rayon artériolaire. Voir Artérioles  
 Rayons lumineux, [153](#)  
 Réabsorption active, [415](#)  
 Réabsorption passive, [415](#)  
 Réabsorption tubulaire, [409](#), [414-416](#)  
   de l'eau, [421-422](#), [432](#)  
   de l'urée, [421-422](#)



- du glucose, [419-420](#)
- du phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), [420-421](#)
- du sodium, [415-418](#)
- Réabsorption tubulaire, [409, 414-422](#)
  - active, [415](#)
  - comme un processus sélectif, [414-415](#)
  - de l'eau, [421, 427, 429-434](#)
  - de l'urée, [421-422](#)
  - débit maximal de réabsorption, [419](#)
  - des acides aminés, [419](#)
  - des produits indésirables, [422](#)
  - du chlore ( $\text{Cl}^-$ ), [421](#)
  - du glucose, [419-421](#)
  - du phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), [420-421](#)
  - du potassium ( $\text{K}^+$ ), [422](#)
  - du sodium ( $\text{Na}^+$ ), [415-419](#)
  - passive, [415](#)
  - résumé de la, [424](#)
  - rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone, [47-418](#)
  - transport transépithélial, [415](#)
- Réabsorption.
  - dans les capillaires, [295](#)
  - pression nette de, [295-296](#)
- Réaction chimique
- Réaction d'hydrolyse, [24](#)
  - équilibrée, [A-5-A-6](#)
  - produits, [A-5](#)
  - réactifs, [A-5](#)
  - réversible/irréversible, [A-6](#)
- de neutralisation, [A-9](#)
- Réaction d'anticipation, [12-13, 14-15](#)
  - et sécrétion d'insuline, [566](#)
- Réactions irréversibles, [A-6](#)
- Réactions réversibles, [A-6](#)
- Récepteur muscarinique, [191](#)
- Récepteurs « Toll-like » (TLRs), [330](#)
- Récepteurs adrénergiques, [191](#)
- Récepteurs alpha ( $\alpha$ ), [191](#)
- Récepteurs de la douleur, [146](#)
  - stimulation des, [149-150](#)
  - traitement dans le système nerveux supérieur, [150](#)
  - voie lente de la douleur, [150](#)
  - voie rapide de la douleur, [150](#)
- Récepteurs tactiles, [148](#)
  - taille du champ récepteur, [148](#)
- Récepteurs phasiques, [148](#)
- Récepteurs sensoriels des neurones, [110-111](#)
- récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques, [191](#)
- Récepteurs toniques, [148](#)
- Récepteurs, [146-149](#). Voir aussi récepteurs spécifiques
  - adaptation à la stimulation, [148](#)
  - discrimination, pouvoir de, [148-149](#)
  - acuité, [148-149](#)
  - du derme, [356](#)
  - du système nerveux autonome, [190-191](#)
  - du tube digestif, [471](#)
  - perméabilité, effet du stimulus, [147](#)
  - phasique, [148](#)
- protéines de membrane comme
  - récepteurs, [46](#)
- réponse « Off », [148](#)
- sensibilité, [146-147](#)
- tonique, [148](#)
- utilisation de l'information détectée, [147](#)
- Recrutement asynchrone des unités motrices, [214](#)
- Recrutement des unités motrices, [214](#)
  - asynchronisme du recrutement et fatigue, [214](#)
- Rectum, [502](#)
  - défécation, [502](#)
  - place dans le tube digestif, [467](#)
- Réflexe conditionné, [137-138](#)
  - dans l'apprentissage du mouvement, [138](#)
  - réflexe salivaire conditionné, [473](#)
- Réflexe des barorécepteurs, [305-306](#)
  - effet sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), [413](#)
  - et bilan de l'eau, [446](#)
  - et choc, [308-309](#)
  - représentation schématique, [307](#)
- Réflexe entérogastrique, [478](#)
- Réflexe gastrocolique, [502-503](#)
- Réflexe gastroiléal, [494, 503](#)
- Réflexe monosynaptique, [139](#)
- Réflexe rotulien, [225-226, 227](#)
- Réflexe
  - à l'étirement, [139, 225-226, 227](#)
  - arc réflexe, [138](#)
    - acquis/conditionné, [137-138](#)
    - centre d'intégration, [138](#)
    - neurones afférents dans les réflexes spinaux, [224](#)
  - de relâchement de l'estomac, [476](#)
  - de retrait, [138-139](#)
  - de tétée, [625](#)
  - défécation, réflexe de, [503](#)
  - entérogastrique, réflexe, [478](#)
  - érection, réflexe d', [597-598](#)
  - et muscles du scrotum, [589](#)
  - frisson, [521](#)
  - gastroiléal, réflexe, [494](#)
  - Hering-Breuer, réflexe de, [396-397](#)
  - miction, réflexe de, [436](#)
  - neuroendocrine, [531](#)
  - salivaire, [473](#)
  - simples réflexes, [137-138](#)
  - spinal, [137, 139](#)
- Réflexes neuroendocrines, [531](#)
- Réflexes polysynaptiques, [139](#)
- Réflexes spinaux, [137](#)
  - d'éjaculation, [139, 599](#)
  - d'érection, [597-598](#)
  - d'étirement, [139](#)
  - de défécation, [503](#)
  - de miction, [436](#)
  - de retrait, [138-139](#)
- Réfraction des rayons lumineux, [153-155](#)
  - effet des surfaces concaves, [154, 155](#)
  - effet des surfaces convexes, [154, 155](#)
- Réfraction
  - par une surface concave, [154, 155](#)
  - par une surface convexe, [154, 155](#)
- Région constante (Fc), Voir Anticorps
- Reins. Voir Filtration glomérulaire ; Néphron ; Clairance plasmatique ; Cortex rénal ; Insuffisance rénale ; Médulla rénale ; Réabsorption tubulaire ; Sécrétion tubulaire ; Urine
- acidose et [A-33](#)
- alcalose et, [A-33](#)
- ammoniac ( $\text{NH}_3$ ), sécrétion d', [459-460](#)
  - régulation de bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), [406, 459, A-32-A-33](#)
- anémie d'origine rénale, [320](#)
- artère rénale, [406](#)
- artériole afférente, [407](#)
- artériole efférente, [407](#)
- au cours de la grossesse, [619](#)
- capillaires péri-tubulaires, [407](#)
- dans le diabète sucré, [569](#)
- déficit en eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ), réabsorption en cas de, [432](#)
- dialyse péritonéale ambulatoire continue, [435](#)
- et bilirubine, [492](#)
- et régulation de la pression artérielle, [446-447](#)
  - débit cardiaque destiné au rein, [414](#)
- excès d'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ), réabsorption en cas de, [432-433](#)
- fonctions, [405-406](#)
- gradient osmotique médullaire, [427-429](#)
- hémodialyse, [435](#)
- hormones sécrétées, généralités [535](#)
- hormones, excrétion des [532](#)
- hydrogène ( $\text{H}^+$ ), excrétion de [408, 458-459, A-31-A-33](#)
- hypertension et, [306, 307](#)
- insuffisance cardiaque gauche et, [265](#)
- microvillosités de l'épithélium tubulaire dans, [37](#)
- PTH (hormone parathyroïde) and, [575](#)
- rôle dans l'équilibre acidobasique, [406, 458-460](#)
- rôle dans l'érythropoïèse, [318-319](#)
- sécrétion des ions organiques, [423-424](#)
- substances filtrées par, [414](#)
- veine rénale, [406](#)
- Relation force-longueur, [216-217](#)
  - du muscle cardiaque, [235, 261-262](#)
  - du muscle squelettique, [216-217](#)
- Relaxation isovolumétrique, Voir Ventricules, [257](#)
- Relaxation
  - du muscle lisse, [231](#)
  - isovolumétrique ventriculaire, [257](#)
  - squelettique, [212-213](#)
- Relaxine, [620](#)
- Rem neurone « on » du sommeil paradoxal, [135](#)
- Reniflement, [178](#)
- Rénine, [417, 535](#)
  - production par les reins, [406](#)



- Réplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique), [A-18-A-19](#)
- Repolarisation, [72](#)
- Réponse de fuite ou combat, [189-190](#), [559](#)
- Réponse immunitaire primaire, [341](#)
- Réponse immunitaire secondaire, [341](#)
- Reproduction, 583. Voir Grossesse ; Appareil reproducteur
- des cellules, [3](#)
- Réserve cardiaque, [259](#)
- Résistance des voies aériennes, [373-376](#)
- bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), [376-377](#)
- Résistance périphérique, [290](#)
- Résistance systémique totale, [288](#)
- et pression artérielle, [303](#)
- Résistance. Voir Résistance des voies aériennes
- à l'écoulement du sang, [277-278](#)
- résistance au courant électrique, [73](#)
- Résistive, 568
- Résolution, phase de ; Voir Rapport sexuel
- après l'éjaculation, 599
- au cours du rapport sexuel, [597](#)
- dans le sexe féminin, 599
- Respiration cellulaire (interne), [365-366](#)
- Respiration externe, [365-366](#)
- Respiration, [364](#), [365-366](#) Voir Alvéoles ;
- Echanges gazeux ; Transport des gaz ; Poumons
- au cours de la grossesse, [619](#)
- centre apneustique, [396](#)
- centre pneumotaxique, [396](#)
- concentration de l'ion hydrogène, régulation de la, [A-31](#)
- contrôle de la, [394-400](#)
- contrôle nerveux de la, [395-396](#)
- cycle respiratoire, [372-373](#)
- échanges gazeux, [383-387](#)
- expiration, [373](#)
- fréquence respiratoire, [380-381](#)
- générations du rythme respiratoire, [396](#)
- inspiration, [372-373](#)
- perte d'eau par les voies aériennes, [451](#)
- pression partielle des gaz, [383-385](#)
- réflexe de Hering-Breuer, [396-397](#)
- respiration cellulaire interne, [365-366](#)
- respiration externe, [365-366](#)
- retour veineux, effet sur le, [302](#)
- rôle de facteurs chimiques, [397](#)
- tronc cérébral et, [394](#)
- ventilation alvéolaire, 382-383
- Résurrection cardiopulmonaire, [242](#)
- Retard mental, 551
- Réticulum endoplasmique (RE), [20](#), [21-22](#)
- dans la mucoviscidose, [47](#)
- lumière du, [21-22](#)
- rôle dans la sécrétion des protéines, [23](#)
- Réticulum endoplasmique granuleux, [21-22](#)
- lisse, [21-22](#)
- Réticulum sarcoplasmique, [22](#)
- calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), libération par le, [210](#)
- des cellules contractiles du cœur, [251-252](#)
- des myofibrilles, [210](#)
- Rétine, [151](#), [164](#)
- cônes et bâtonnets, [160](#)
- couches de cellules excitables, [158](#)
- localisation sur la, [155-157](#)
- photorecepteurs dans la, [158-159](#)
- Retinène, [159](#)
- vitamine A et, [161-162](#)
- Retrait élastique des poumons, [377](#)
- Retrait, réflexe de, [138-139](#)
- Rétroaction (rétrocontrôle), [12-13](#). Voir
- Rétroaction négative ; Rétroaction Positive
- Rétroaction négative, [13](#), [14](#)
- et hormones hypothalamiques et hypophysaires, 542
- rôle dans la sécrétion de PTH et de calcitonine, 575-576
- sécrétion du cortisol, [555](#)
- système de contrôle hormonal, 531, [540](#)
- Rétroaction positive, 13-14
- au cours de l'accouchement, [622-623](#)
- Rêve, [135](#)
- Révision des récepteurs, [350](#)
- Rhodopsine, [159](#), [161-162](#)
- Rhume des foins, [354](#)
- Rhythmes circadiens, 531-532
- et hormones hypophysiotropes, 542
- et sécrétion d'hormone somatotrope, 545
- et sécrétion de cortisol, [555-556](#)
- rôle de l'épiphyse, [536-537](#)
- Ribosomes, [21](#), [35](#), [A-22](#), [A-23](#)
- ARN(acide ribonucléique) et, [20](#), [21](#), [A-22](#), [A-23](#)
- cytosoliques, [33](#)
- réticulum endoplasmique lisse et, [22](#)
- Transport par les « vaults », [33](#)
- Rigidité cadavérique, [211-212](#)
- RU [486](#), 617
- Rythme électrique de base
- de l'intestin grêle, [469](#)
- et segmentation, [493-494](#)
- de l'estomac, [476](#)
- ## S
- Sac amniotique, 614
- rupture, [623](#)
- Saccule, [172](#), [173-175](#), [176](#)
- Salbutamol, [191](#)
- Salive
- effet du système nerveux autonome, 473
- fonction immunitaire, [357](#)
- réflexe salivaire
- conditionné, 473
- simple, 473
- rôle dans la digestion, [472](#)
- sécrétion continue, [472-473](#)
- sécrétion réflexe, [472](#)
- amylase salivaire, [472](#)
- Sang, [241-242](#), [314](#), [315](#). Voir Coagulation du sang ; Groupes sanguins ; Débit cardiaque ; Erythrocytes ; Transport des gaz ; Leucocytes ; Plasma ; Plaquettes ; Viscosité du sang
- anticorps circulants, [337](#)
- barrière hémato-encéphalique, [113-114](#)
- barrière sang-testicules, 592-593
- composition, [316](#)
- débit hépatique, 489
- débit laminaire, [258](#)
- hormones, élimination hors du, [532](#)
- mécanismes de la perte de chaleur, [521](#)
- pH, 455
- réseau vasculaire, [278-279](#)
- thermorégulation, [521](#)
- veines comme réservoir de sang, [298](#)
- Sarcomères, [204](#)
- absence dans le muscle lisse, [228](#)
- bande A, [204](#)
- bande I, [204](#)
- glissement des filaments, mécanisme du, [207](#)
- ligne Z, [204](#)
- mode d'action des ponts d'union, [208](#)
- tension et longueur optimale, [217](#)
- Satiété, 514-516
- signaux de, 514
- Saturation des transporteurs, [56-57](#)
- Saut de l'ange, [138](#)
- Saveur amère, [177](#)
- Saveur d'umami, [177](#)
- Saveur sucrée, [177](#)
- Schwann, cellules de, Voir Myéline
- Sclérose en plaque (MS), [350](#)
- perte de myéline dans la, [85](#)
- rôle de la microglie, [113](#)
- Sclérose latérale amyotrophique (SLA), [192-193](#)
- Sclérotique, [151](#), [164](#)
- Scrotum, 584, [594](#)
- réflexe scrotal, [589](#)
- température du, [588-589](#)
- Sébum, 356
- Second souffle, [150](#)
- Seconds messagers, voie des [94-95](#). Voir
- cAMP (adénosine monophosphate cyclique)
- amplification par, [99](#)
- hormones hydrophiles et, [98-100](#)
- modifications de la voie, [99-100](#)
- vitesse de la réponse, [102](#)
- Secousse musculaire, [214](#)
- sommation, [215-216](#)
- Sécrétine, 478, 504, [535](#)
- stimulation de la sécrétion de bile alcaline, [493](#)
- stimulation de la sécrétion exocrine du pancréas, [488](#)
- Sécrétion gastrique,
- phase céphalique [483](#)
- phase gastrique, [483](#)
- phase intestinale, [483](#)



Index 1-33



- fécondation, 611
- flagelle, [36](#)
- haploidie du, 587
- obstacle mécanique, contraceptifs, 616
- oestrogènes de l'environnement, effets des, [600](#)
- pièce intermédiaire, [591-592](#)
- queue du, [591-592](#)
  - rôle dans la fécondation, 611-613
- remodelage des spermatides, [591-592](#)
- rôle des cellules Sertoli, 592-593
- structure, [593](#)
  - acrosome, [591-592](#)
  - capacitation, [595](#)
  - enzymes, rôle dans la fécondation, 611
  - vue au microscopique électronique, [612](#)
- Sperme, 584
  - coagulation, [595](#)
    - et prostaglandines, [595-596](#)
    - et glandes sexuelles accessoires, [595](#)
- Sphincter anal
  - externe, [503](#)
  - interne, [503](#)
- Sphincter externe de l'urètre, Voir Urètre
- Sphincter iléocaecal, [494](#), [495](#)
- Sphincter inférieur de l'oesophage, [475](#)
- Sphincter pharyngo-oesophagien, [474-475](#)
- Sphincter pylorique, [475](#)
- Sphincters de l'anus, [503](#), Voir Anus
- Sphincters, [218](#)
  - d'Oddi, 489
  - de l'anus, [503](#)
  - de l'oesophage, [474-475](#)
  - de l'urètre, [436](#)
  - iléocaecal, [494](#), [495](#)
  - pylorique, [475](#)
- Sphygmomanomètre, [281](#), [282](#)
- Spiromètre, [379-380](#)
  - spiogrammes anormaux, [381](#)
- Squelette, [4](#), [5](#), [10](#). Voir Os
  - rôle dans l'homéostasie, [9](#)
- $\beta_2$  récepteurs, [191](#)
- $\beta$ -endorphines, [555](#)
  - rôle dans l'analgésie, [559](#)
- $\beta_1$  récepteurs, [191](#)
- Stéatorrhée, 487
- Sténose des valves cardiaques, [258](#)
- Stérilisation, 616
  - vasectomie, [595](#), 616
- Sternum, [242](#), [368](#)
  - moelle osseuse rouge dans le, [318](#)
- Stéroïdes androgènes anabolisants, [222](#)
- Stéroïdes, [95](#), A-11. Voir Hormones stéroïdes
  - individuelles
    - dans les réponses inflammatoires, [559](#)
    - élément de réponse aux hormones, [100-102](#)
    - noyau stérol, A-12
    - siège des récepteurs, [97](#)
    - stéroïdes anabolisants, [222](#)
      - athlètes et, [222](#)
    - stéroïdogénèse, [96](#)
      - structure, A-12
      - synthèse, [96-97](#)
      - transport dans le plasma, [97](#)
  - Stéroïdogénèse, voies de la [96](#)
  - Stimuline de l'hormone somatotrope (GHRH), [540](#), [544-545](#)
  - Stimuline des hormones gonadotropes (GnRH), [540](#), [593](#)
    - à la puberté, [594](#)
    - dans le cycle ovarien, [606](#)
    - et fonction testiculaire, [594](#)
  - Stimulus d'érection, [146](#)
  - Stimulus, [146](#)
    - potentiel du récepteur et, [147-148](#)
    - stimulus spécifique, [146](#)
      - modalités, [146](#)
  - Stress
    - adrénaline dans le, [559](#)
    - comme acteur d'ulcère de l'estomac, [485](#)
    - cortisol dans le, [554](#), [556](#)
    - effet sur l'appétit, [516](#)
    - effet sur la croissance, 543
    - hypothalamus et réponse aux situations stressantes, [560](#)
    - inhibition de la sécrétion d'hormone thyroïde par le, [550](#)
    - syndrome d'adaptation, 558-559
    - système CRH-ACTH-cortisol dans le, [559](#)
    - système nerveux sympathique dans le, [559](#)
    - système rénine-angiotensine-aldostérone dans le, [559-560](#)
    - TSH (hormone thyroïdostimulante), dans le, [550](#)
  - Strie lipidique, Voir Athérome
  - Structure trilaminaire de la membrane cellulaire, [43-44](#)
  - Strychnine, [177](#)
  - Substance blanche
    - de la moelle épinière, [136](#)
    - du cortex cérébral, [117](#)
  - Substance chimique
    - inorganique, A-8
    - organique, A-8
    - organisation dans l'organisme, A-1, A-2
    - réactions chimiques A-5, A-6
  - Substance grise
    - de la moelle épinière, [136](#)
    - du cortex cérébral, [117](#)
  - Substance P, [150](#)
  - Substances chimiques mimant les oestrogènes, [600](#)
  - Substances chimiques minérales (non organiques), A-8
  - Substances chimiques organiques, A-8
  - Substances dissoutes. Voir Osmose
    - tonicité, [55](#)
  - Substances hydrosolubles
    - passage à travers la paroi capillaire, [291-292](#)
    - vitamines hydrosolubles, absorption des, [500-501](#)
  - Substances liposolubles
    - capillaires, diffusion à travers l'endothélium, [291-292](#)
    - pénétration à travers la peau, 356
  - Et sels biliaires, 491
  - Suc gastrique, [481](#)
    - contrôle de la sécrétion, [483](#)
    - défense contre les bactéries, [357](#)
    - diminution de la sécrétion, facteurs de, [483-484](#)
    - phase céphalique de la sécrétion gastrique, [483](#)
    - phase gastrique de la sécrétion gastrique, [483](#)
    - phase intestinale de la sécrétion gastrique, [483](#)
    - rôle dans la mort subite du nouveau-né, [399](#)
    - stimulation de la sécrétion, [483](#)
  - Sucrase de la bordure en brosse, [495](#)
  - Sucrose, A-10
    - digestion du, [466](#)
  - Sudation
    - comme facteur du coup de chaleur, 522S
    - et perte de volume plasmatique, [449](#)
    - perte de chaleur par évaporation, [520](#)
  - Suffocation, [393](#)
  - Surdité d'origine neurosensorielle, [172](#)
  - Surdité
    - appareillage, [172](#)
    - de conduction, [172](#)
    - implant cochléaire, [172](#)
    - neurosensorielle, [172](#)
  - Surfactant pulmonaire, [368](#)
    - d  resse respiratoire du nouveau-né, [378](#)
    - tension de surface alvéolaire et, [377-378](#)
  - Surpoids, [516-517](#)
  - Surveillance immunitaire, [326](#), [351-352](#)
    - effecteurs de la, [351-352](#)
  - Synapse excitatrice, [86-87](#)
  - Synapse, [85-92](#). Voir Neurone
    - présynaptique ; Neurone postsynaptique
      - bouton synaptique, [85](#)
      - délai synaptique, [87-88](#)
      - drogues affectant la, [91-92](#)
      - effet de la toxine tétanique, [92](#)
      - fente synaptique, [85](#)
      - jonction comparaison à la neuromusculaire, [197](#)
      - maladies perturbant la, [91-92](#)
      - modulation par les cellules gliales, [111](#)
      - neurotransmetteurs, Rôle des, [85-86](#)
      - structure, [85](#)
      - temps total de réaction, [87-88](#)
      - vésicules synaptiques, [85](#)
  - Synapses inhibitrices, [87](#)
  - Syncope, [300](#)
  - Syncytium fonctionnel, [231](#)
    - du muscle cardiaque, [245-246](#)
    - du muscle unitaire, [231](#)
    - du muscle utérin, 620
  - Syndrome adrénogénital, [557](#), [588](#)
  - Syndrome d'adaptation, 558-559



- Syndrome d'immunodéficience combinée sévère, [352-353](#)
- Syndrome de Conn's, [556](#)
- Syndrome de Cushing, [556-557](#)
- Syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, [378](#)
- Syndrome de manque, [91](#)
- Syndrome du canal carpien, [547](#)
- Syndrome prémenstruel, [596](#)
- Syndrome restrictif, [380-381](#)
- Synergie entre hormones, [532](#)
- Système biliaire, [467, 488](#). Voir Vésicule biliaire ; Foie
- Système d'éveil, [135](#)
- Système endocrin, [4, 5, 10, 528](#). Voir Hormones ; glandes endocrines individuelles ; hormones individuelles
- anatomie, [530](#)
- anomalies du fonctionnement, [532](#)
- cellules endocrines de la muqueuse digestive, [467](#)
- comparaison au système nerveux, [102-104](#)
- effets du système nerveux autonome, [189](#)
- et obésité, [516](#)
- et rétroaction négative, [540](#)
- hormones trophiques, [530](#)
- interaction fonctionnelle avec le, [103-104](#)
- placenta comme organe endocrine, [615-619](#)
- principes généraux sur le, [529-535](#)
- prostaglandines, actions des, [597](#)
- réflexes neuroendocrines, [531](#)
- rôle dans l'homéostasie et, [12](#)
- spécificité du mode d'action, [103](#)
- système non câblé, [103](#)
- Système immunitaire, [5, 10, 314, 326](#). Voir aussi immunité adaptative ; allergies ; immunité naturelle ; leucocytes ; protéines du plasma
- bactéries comme cibles, [326](#)
- cortisol, effets immunosuppresseurs, [554-555](#)
- défenses de l'appareil digestif, [357](#)
- défenses de l'appareil reproducteur, [357](#)
- défenses de l'appareil respiratoire, [357-358](#)
- antigène du soi, tolérance envers les, [350](#)
- défenses de l'appareil urinaire, [357](#)
- dépression dans insuffisance rénale, [434](#)
- immunité long-terme à, acquisition de [1, 342](#)
- kératinocytes, rôle des, [357](#)
- lymphocytes et, [329](#)
- médicaments immunosuppresseurs, [7](#)
- mélatonine et, [536-537](#)
- microglie, rôle dans la défense du SNC [113](#)
- peau, rôle de la, [355-357](#)
- prostaglandines, actions des, [597](#)
- récepteurs Toll (TLRs), [330](#)
- rôle dans l'homéostasie, [12](#)
- virus comme cibles, [326](#)
- Système limbique, [126-130](#). Voir Mémoire centres de la récompense et de la punition, [127](#)
- comportements motivés et, [127](#)
- dépression et, [127](#)
- mécanismes corticaux supérieurs et, [126-127](#)
- signaux du goût afférents, [177](#)
- signaux odorants afférents, [179](#)
- Système lymphatique, [295-297](#)
- canaux lymphatiques, [296](#)
- oedème par blocage, [298](#)
- capillaires lymphatiques, [296](#)
- écoulement de la lymphe, [296](#)
- fonctions du, [296-297](#)
- représentation schématique, [297](#)
- Système moteur corticospinal, [223](#)
- Système nerveux autonome, [110, 185-191](#). Voir Système nerveux
- parasympathique ; sympathique
- avantage de la double innervation, [190](#)
- chaîne de deux neurones, [185-186](#)
- comparaison avec le système nerveux somatique, [193](#)
- effet sur le coeur, [189, 260](#)
- effets sur différents organes, [189](#)
- et hypothalamus, [125](#)
- et muscle cardiaque, [235](#)
- et muscle lisse, [233](#)
- et sécrétion d'insuline, [566-567](#)
- influence de différentes régions du SNC, [191](#)
- influence sur la salive, [473](#)
- schéma du, [187](#)
- types de récepteurs, [190-191](#)
- varicosités, [186](#)
- Système nerveux central (SNC), [108, 109-143](#). Voir Cerveau ; Moelle épinière
- astrocytes, [112](#)
- cellules épendymaires, [113](#)
- cellules gliales, [111-113](#)
- effet de l'hormone thyroïde, [550](#)
- et rythmes hormonaux, [531](#)
- et variations du pH, [455](#)
- faisceaux, [137](#)
- influence sur le système nerveux autonome, [191](#)
- interneurones, [111](#)
- microglie, [113](#)
- oligodendrocytes, [113](#)
- organisation, [110](#)
- prostaglandines, actions des, [597](#)
- protection, [113-114](#)
- survol du, [114-116](#)
- système endogène d'analgesie, [150](#)
- Système nerveux digestif, [470](#)
- Système nerveux efférent, [110](#)
- Système nerveux parasympathique, [110](#)
- artérioles, innervation d', [288-289](#)
- pression sanguine, facteur influençant, [306](#)
- caractères distinctifs, [192](#)
- dominance, [187, 190](#)
- en période de repos et de digestion, [190](#)
- écoulement d'air dans les voies aériennes et, [376](#)
- érection et, [597](#)
- coeur et, [259-260](#)
- et tube digestif, [470-471](#)
- fibres postganglionnaires, [186, 192](#)
- fibres préganglionnaires, [186](#)
- innervation des viscères, [186-190](#)
- représentation schématique de la distribution du, [188](#)
- salive, effet sur la, [473](#)
- varicosités, [193, 195](#)
- acétylcholine (ACh), stockage de [1, 195](#)
- ganglions périphériques, [186](#)
- tonus, [187](#)
- Système nerveux périphérique (SNP), [137, 144](#)
- organisation, [110](#)
- voies afférentes, [110, 144, 145-183](#)
- voies efférentes, [184-201](#)
- Système nerveux somatique, [110, 185, 192-198](#)
- comparaison au système nerveux autonome, [193](#)
- Système nerveux sympathique, [110](#). Voir Médullosurrénale ; Système nerveux parasympathique
- adrénaline, [558](#)
- artérioles, effet sur les, [288](#)
- chaîne ganglionnaire, [186](#)
- choc, compensations par le, [308](#)
- contractilité du coeur, effet sur, [262-263](#)
- dans le stress, [559](#)
- débit de filtration glomérulaire, contrôle par le, [413](#)
- effet sur la pression artérielle, [306](#)
- effet sur le coeur, [260-261](#)
- effet sur le retour veineux, [299](#)
- effet sur le tube digestif, [470-471](#)
- effet sur les ventricules, [259-260](#)
- innervation des viscères, [186-190](#)
- représentation schématique des organes innervés, [188](#)
- salive, effet sur la sécrétion de, [473](#)
- traits caractéristiques, [192](#)
- Système nerveux, [5, 10](#). Voir Système nerveux central (SNC) ; Neurones ; Système nerveux parasympathique ; Système nerveux périphérique (SNP) ; Système nerveux sympathique
- « langage » du, [92](#)
- Comparaison au système endocrin, [102-104](#)
- importance pour l'homéostasie, [12](#)
- interaction fonctionnelle avec le système endocrin, [103-104](#)
- organisation, [110-111](#)
- prostaglandines, effets des, [597](#)
- système câblé, [103](#)



Système porte hépatique, 489, [541](#)  
 Système porte hypothalamo-hypophysaire, [541-542](#)  
 Système rénine-angiotensine-aldostérone  
   artérioles, effet sur, [289](#)  
   dans le choc, [308-309](#)  
   hypersécrétion d'aldostérone et, [556](#)  
   pression artérielle et, 448  
   rôle du, [418](#)  
   sécrétion d'aldostérone et, [554](#)  
   sodium (Na<sup>+</sup>), effet sur le, [417-418](#), 448  
   stress, rôle dans le [559-560](#)  
 Système réticulaire activateur (RAS), [133](#)  
 Systèmes de l'organisme, [5](#), [18](#), [43](#)  
   rôle dans homéostasie, [8-12](#)  
 Système tampon chimique, [456-458](#), A-[29-A-30](#)  
   équation de Henderson-Hasselbalch, A-[30](#)  
   première ligne de défense contre les  
     variations de pH, [457-458](#)  
   système-tampon acide carbonique  
     (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) : bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>),  
     [457](#), A-[29-A-30](#)  
   système tampon hémoglobine, [457](#), A-[30](#)  
   système tampon phosphate, [457](#), A-[30](#)  
   système tampon protéique, [457](#), A-[30](#)  
 Systole, [255](#)  
   souffle systolique, [258](#)

## T

T<sub>3</sub> (tri-iodothyronine), 548-549  
 T<sub>4</sub> (tétraiodothyronine), [534](#), 548-549  
   conversion en T<sub>3</sub> (tri-iodothyronine), [550](#)  
 Tabagisme. Voir Cigarette, fumée de  
 Tache aveugle, [158](#), [159](#), [164](#)  
 Tache jaune, [159](#), [164](#)  
   cônes dans la, [160](#)  
 Tachycardie, [255](#)  
 Tact. Voir Récepteurs tactiles  
 Tampons de l'urine  
   ammoniac (NH<sub>3</sub>), [459-460](#)  
   phosphate, [459-460](#)  
 Travail mécanique, [32](#)  
 Tay-Sachs, maladie de [26](#)  
 Télophase, A-[25](#)  
 Température axillaire, 518  
 Température orale, 518  
 Température rectale, 518  
 Température, [510](#), 518-524. Voir Froid ;  
   Fièvre ; Chaleur  
   adaptation comportementale à [1](#), 523  
   artérioles, effet sur les, [287-288](#)  
   du scrotum, [588-589](#)  
   effet sur la saturation de  
     l'hémoglobine(%Hb), [390](#)  
   et anorexie nerveuse, [517](#)  
   et exercice, [220](#), [449](#)  
   et homéostasie, [9](#)  
   frisson, [520-521](#)  
   gain et perte de chaleur, bilan, 518  
   régulation, 518-524  
   rétroaction négative, Exemple de, [13](#)  
   rôle dans l'infection, [333](#)  
   rôle de l'hypothalamus, [125](#), [126](#), [520](#)  
   rôle de la circulation cutanée, [521](#)  
   température du noyau central, 518  
   thermogénèse sans frisson, [521](#)  
   thermorécepteurs, [146](#), [520](#)  
 Température-humidité, index, [520](#)  
 Temps total de réaction d'une voie nerveuse,  
   [87-88](#)  
 Tendons, [213-214](#)  
   organe tendineux de Golgi, [227](#)  
 Tension de surface alvéolaire, [377](#)  
 Tension de surface, [377](#)  
   du surfactant pulmonaire, [377-378](#),  
   suspensions, A-[8](#)  
 Tension. Voir Relation force-longueur ;  
   Tension de surface  
   du muscle cardiaque, [261-262](#)  
   du muscle, [234](#)  
   du muscle lisse squelettique, [214-217](#)  
 Testicules, 583. Voir Spermatogénèse ;  
   Testostérone  
   anatomie, 590  
   barrière hémato-testiculaire, 592-593  
   contrôle par rétroaction de la fonction des,  
     [593](#)  
   cryptorchidie, [588](#), [589](#)  
   différentiation sexuelle et, [588](#)  
   FSH (hormone folliculo-stimulante) et,  
     [593-594](#)  
   gonadotropines, 539  
   hormones, résumé, [535](#)  
   privilège immunitaire de, [350](#)  
   LH (hormone lutéinisante) et, [593-594](#)  
   siège et rôles, [596](#)  
   somatomédines (« insulin-like growth  
     factors ») et, [544](#)  
   syndrome de féminisation testiculaire,  
     [532](#), [588](#)  
     cancer, [600](#)  
     température et, [588-589](#)  
 Testostérone, [535](#), 583  
   à la puberté, [589](#)  
   DHEA (déhydroépiandrostérone) et, [556](#)  
   effet sur les fibres musculaires, [223](#)  
   effets autres que sur la reproduction,  
     [589-591](#)  
   effets prénataux, [589](#)  
   et caractères sexuels secondaires, 584, [589](#)  
   et spermatogénèse, [589](#), [593-594](#)  
   libido, effet sur la, [580](#)  
   protéine de liaison des androgènes, [593](#)  
   rôle dans la descente des testicules, [588](#)  
   sécrétion par les cellules de Leydig, [589](#)  
   stéroïdes anabolisants, effets des [222](#)  
   syndrome de féminisation testiculaire,  
     [532](#), [588](#)  
 Testostérone  
   différenciation sexuelle, [588](#)  
   perturbateurs dans l'environnement, [600](#)  
   protéine de liaison, [593](#)  
 Tétanos musculaire, [215-216](#)  
   impossibilité dans le muscle cardiaque,  
     [252](#)  
 Tétée, rôle dans la lactation, [624-625](#)  
 Tétraiodothyronine. Voir T<sub>4</sub>  
   (tétraiodothyronine)  
 Thalamus, [115](#), [119](#)  
   relais des voies olfactives, [179](#)  
   relais des voies optiques, [163-165](#)  
   rôle dans le contrôle de la motricité, [125](#)  
   situation, [125](#)  
 Thermogénèse  
   chimique (sans frisson), [521](#)  
   en l'absence d'exercice physique, [516](#)  
 Thermorécepteurs, [146](#), [520](#)  
 Thermorécepteurs  
   centraux, [520](#)  
   périphériques, [520](#)  
 Thermorégulation, 518-524  
 Thorax, [368](#)  
 Thrombine, [323](#)  
 Thrombocytes. Voir plaquettes  
 Thromboplastine tissulaire, [324](#)  
 Thrombopoïétine, [321](#), [335](#)  
 Thromboxanes, [596](#)  
 Thrombus, [267](#), [325-326](#)  
 Thucydide, [343](#)  
 Thymine dans l'ADN(acide  
   désoxyribonucléique), A-[17](#)  
 Thymosine, [336](#), [535](#)  
 Thymus  
   hormones, généralités [535](#)  
   lymphocytes T et, [335-336](#)  
   mélatonine et, [537](#)  
 Thyroglobuline, 548-549  
   comme protéine séquestrée, [350](#)  
 Thyroïde, [528](#), 547-552  
   anatomie, 548  
   anomalies de la, 551-552  
   goîtres, 552  
   hormone des cellules C, [534](#)  
   hormones des cellules C folliculaires, [534](#)  
 Thyroxine. Voir T<sub>4</sub> (tétraiodothyronine)  
 Timbre du son, [166](#), [167](#)  
   discrimination, [171](#)  
 Timbre. Voir son  
 Tissu adipeux, 356, 514  
   des seins, [623](#)  
   et métabolisme énergétique, [564](#)  
   graisse brune, [521](#)  
 Tissu cicatriciel, [333](#)  
 Tissu conjonctif, [4-5](#)  
   dans la sous-muqueuse du tube digestif,  
     [467](#)  
   dans le tissu cicatriciel, [333](#)  
   dans les villosités de l'intestin [grêle](#), [497](#)  
   du muscle lisse, [234](#)  
   du muscle squelettique, [217](#)  
   pulmonaire, [377](#)  
 Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), [357](#)  
 Tissu nerveux, [3](#)  
 Tissu sous-cutané, 356  
 Tissus, [3-5](#)  
   science des cellules-souches [6](#)



- Titine, [204](#)
- Tolérance
- aux drogues, [91](#)
  - aux autoantigènes, [350](#)
- Tonicité d'une solution, [55](#)
- Tonus musculaire
- du muscle lisse unitaire, [232-233](#)
  - du muscle lisse, [232-233](#)
  - frisson et, [521](#)
  - noyaux de la base et, [124](#)
  - paléocervelet et, [130-131](#)
- Tonus. Voir Tonus musculaire
- parasympathique, [187](#)
  - sympathique, [187](#)
- Torticolis spasmodique, [198](#)
- Toux des fumeurs, [358](#)
- Toux, [357](#)
- et incontinence urinaire, [437](#)
  - toux des fumeurs, [358](#)
- Toxine botulique. Voir Botox
- clostridium Botulinum, [197](#), [198](#)
  - et acétylcholine (ACh), [197](#)
  - utilisation médicale, [198](#)
- Toxine tétanique, [92](#)
- Toxines
- comme carcinogènes, [351](#)
  - effet sur la jonction neuromusculaire, [197-198](#)
  - et transmission synaptique, [92](#)
  - évacuation par le vomissement, [481](#)
  - goût amer des, [177](#)
- TPA (activateur tissulaire du plasminogène), [325](#)
- Trachée, [366-367](#)
- Transcription de l'ADN(acide désoxyribonucléique), [A-19-A-21](#)
- Transducteur, [94](#)
- Transduction du signal, [94](#)
- modifications pathologiques, [99-100](#)
  - rôle du cAMP (monophosphate cyclique d'adénosine), [99](#)
- Transfert de chaleur. Voir Chaleur
- Transplant
- de pancréas dans le diabète sucré, [569](#)
  - rejet du, [351](#)
  - transplantation rénale, [435](#)
- Transport actif secondaire, [419](#)
- absorption du glucose et du galactose, [499](#)
- Transport actif, [57-59](#). Voir pompe  $\text{Na}^+-\text{K}^+$
- par l'intermédiaire d'un transporteur, [57](#)
- Transport des gaz, [387-387-394](#). Voir Hémoglobine
- altitude, effet de l, [394-395](#)
  - bicarbonate forme de transport du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), [391-392](#)
  - courbe de dissociation (saturation)de l'hémoglobine, [388-389](#)
  - effet du monoxyde de carbone (CO), [391](#)
  - Gaz du sang anormaux, [392-394](#)
  - hémoglobine au niveau des alvéoles, [389-390](#)
  - hémoglobine au niveau des tissus, [390](#)
  - oxygène dissous, [387](#)
  - transport de l'oxygène ( $\text{O}_2$ ), [387-391](#)
  - transport du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), [391-392](#)
- Transport maximal ( $T_m$ ), [56](#)
- Transport membranaire simple (sans assistance), [50-55](#)
- Transport membranaire Voir Diffusion
- facilitée ; Cotransporteur
  - assisté, [55-61](#)
  - par l'intermédiaire d'un transporteur, [55-57](#)
  - transport actif, [57-59](#)
- Transport par l'intermédiaire d'un transporteur, [55-57](#). Voir Diffusion
- facilitée
  - compétition pour un transporteur, [57](#)
  - résumé des caractéristiques, [60](#)
  - Spécificité, [55-56](#)
- Transport transépithélial
- dans le tube digestif, [498](#)
  - dans le tubule rénal, [415](#)
  - étapes du, [415](#)
- Transport tubulaire maximal ( $T_m$ ), [419](#)
- du glucose, [419-420](#)
- Transport vésiculaire, [59-61](#)
- dans les capillaires, [292](#)
  - généralités, [60](#)
- Transporteur du glucose, recrutement, [565](#)
- Transporteurs  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase, [418](#)
- de l'intestin grêle, [498](#)
  - rôle dans la réabsorption tubulaire, [415-416](#)
- Transports membranaires, [50](#)
- et énergie, [32](#)
  - et mucoviscidose, [47](#)
  - force active, [50](#)
  - transport membranaire assisté, [55-61](#)
  - résumé du, [60](#)
  - simple, [57](#)
  - transport membranaire non assisté, [50-55](#)
- Travail externe, [511-512](#)
- Travail interne, [511-512](#)
- Travail, externe et interne, [511-512](#)
- Travail. Voir Accouchement
- Tremblement au repos, [125](#)
- Tremblement
- au repos, [125](#)
  - intentionnel, [113](#)
- TRH (Libérine de l'hormone thyroïdienne), [540-542](#)
- effet, [550](#)
  - hyperthyroïdie et, [551](#)
  - hypothyroïdie et, [551](#)
- Triglycérides, [A-11](#)
- catabolisme, [562-563](#)
  - dans l'épithélium de l'intestin grêle, [499](#)
  - dégradation, [561](#)
  - digestion, [466](#)
  - émulsification par les sels biliaires, [491](#)
  - glucagon et, [571](#)
  - glycérol et synthèse des, [562](#)
- insuline et, [565-566](#)
- synthèse, [561](#)
- Triphosphate d'adénosine. Voir ATP (triphosphate d'adénosine)
- Triplet et code génétique, [A-22](#)
- Trismus, [92](#)
- Trompe d'Eustache, [168](#)
- Tronc cérébral, [115](#), [118](#), [131-135](#)
- centres de la digestion, [472](#)
  - centres respiratoires, [394](#)
  - et commande de la motricité, [223-224](#)
  - moelle épinière, liaison avec, [133](#)
- Trophoblaste, [614-615](#)
- Tropomyosine, [206-207](#)
- du muscle cardiaque, [235](#)
  - interaction avec les ponts d'union, [207-208](#)
- Troponine, [206-207](#)
- du muscle cardiaque, [235](#)
  - interaction avec les ponts d'union, [207-208](#)
- Trompe de Fallope, [584](#)
- Trypsine, [376](#), [486-487](#)
- inhibiteur de la, [487](#)
- Trypsinogène, [486-487](#)
- TSH (hormone thyroïdienne stimulante), [530](#), [533](#)
- contrôle par rétroaction négative, [531](#)
  - effets primaires, [538](#)
  - effets, [550](#)
  - goitre et, [552](#)
  - hyperthyroïdie et, [551](#)
  - hypothyroïdie et, [551](#)
  - récepteurs protéiques de la membrane, [46](#)
  - somatostatine et, [565](#)
- TSI (immunoglobuline thyroïdienne stimulante), [551](#)
- goitre et, [552](#)
- Tube collecteur
- anatomie, [408](#)
  - réabsorption de l'eau, [432-434](#)
  - réabsorption du sodium ( $\text{Na}^+$ ), [416](#)
  - sécrétion du potassium ( $\text{K}^+$ ), [422-423](#)
- Tube de régénération, [113](#)
- Tube digestif. Voir Appareil digestif
- Tubes séminifères, [589](#), [591](#)
- liquide des, [593](#)
- Tubule Distal, [408](#)
- réabsorption de l'eau, [432-434](#)
  - réabsorption du sodium ( $\text{Na}^+$ ), [416](#)
  - sécrétion du potassium ( $\text{K}^+$ ), [422-423](#)
- Tubules proximaux, [407-408](#)
- anions et cations organique, sécrétion de, [423-424](#)
  - sodium ( $\text{Na}^+$ ) réabsorption dans, [416](#)
- Tubules transverses (T)
- des cellules contractiles du cœur, [251](#)
  - du muscle cardiaque
- Tubuline, [34](#)
- Tumeurs bénignes, [351](#)
- Tumeurs. Voir Cancer
- bénignes et malignes, [351](#)
- Tympan, [167-169](#), [176](#)
- intensité du son et, [171](#)



Tyrosine. Voir Catécholamines ; Hormone thyroïde

## U

Ulcère de l'estomac, [485](#)

Ultrafiltration, [293–294](#). Voir Capillaires  
pression nette d'ultrafiltration, [295](#)  
représentation schématique, [294](#)

Ultrafiltration dans l'hémodialyse, [435](#)

Ultraviolets (UV), [357](#)

Unité motrice, [214](#)

Urée, [485](#)

Urée sanguine, [422](#)

Urémie, [434](#)

Uretere, [406](#)

Urètre,

anatomie, [406](#)

dans l'appareil reproducteur masculin,  
584, [594](#)

sphincters, [436](#)

Urine, [424–437](#). Voir Equilibre acido-  
basique ; Miction ; Clairance  
plasmatique

ajustement de la concentration, [427](#)

ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) comme tampon, [A-33](#)

dans la grossesse, [619](#)

élimination de sel ( $\text{NaCl}$ ) par [L](#), [447–448](#)

excrétion par [L](#), [409–410](#)

hormone antidiurétique et réabsorption  
d'eau, [429–434](#)

hormones, élimination des, [532](#)

osmolarité, [433–435](#)

perte d'eau par [L](#), [451](#)

perte excessive dans le diabète, 567

réduction dans le choc, [308–309](#)

rôle de l'hypothalamus, [125](#)

stockage dans la vessie, [436](#)

variation de la concentration, [429–434](#)

tampon phosphate dans [L](#), [457](#), [A-30](#)

Urticaire

et anticorps IgE, [337](#)

hypersensibilité immédiate, [354](#)

Utérus, 584. Voir Cycle menstruel

effet des hormones, 609–610

hypothalamus et contractions utérines,  
[125](#)

involution, [623](#)

lors de l'accouchement, 620

lors des rapports sexuels, 601

oxytocine, effet de [14](#), 538, [623](#)

somatomédines (IGF) et, [544](#)

Utricule, [172](#), [173–175](#), [176](#)

## V

Vaccination

historique, [343](#)

immunité à long terme, [342](#)

lymphocytes à mémoire et, [341](#)

Vaccin, [343](#)

Vagin, 584

après la ménopause, 610

orifice, 584

au cours du cycle menstruel, 599

Vaisseau chylifère, [497](#)

Et absorption des lipides, [501](#)

Vaisseaux capacitifs, [298](#)

Vaisseaux sanguins, [241](#), [275–313](#). Voir

Pression artérielle

caractéristiques des, [280](#)

dans la réponse fuite ou combat, [189](#)

distensibilité, [280](#)

du derme, 356

effet du système nerveux autonome, [189](#)

et hypertension artérielle, [307](#)

frontière entre le plasma et le liquide  
interstitiel, [445](#)

loi de Poiseuille, [277–278](#)

rayon des, [277–278](#)

réparation vasculaire, [325](#)

thromboembolie, [326](#)

Valence, [A-3](#)

Valve aortique, [244–245](#)

Valve auriculoventriculaire (AV) droite  
(tricuspide), [244](#)

Valve auriculoventriculaire (AV) gauche, [244](#)

Valve iléocaecale, [494](#), [495](#)

Valve mitrale, [244](#)

Valve pulmonaire, [245](#)

Valve tricuspide, [244](#)

Valves auriculoventriculaires (AV), [244](#)

effet de la succion, [302](#)

et bruits du cœur, [258](#)

Valves semi-lunaires, [244–245](#)

et bruits du cœur, [258](#)

Valves. Voir Valves auriculoventriculaires ;  
Valves semi-lunaires ; Valves des  
veines

Variable contrôlée, [13](#)

Varices, [301–302](#)

Varicosités

des terminaisons des fibres

postganglionnaires autonomes, [186](#)

et innervation du muscle lisse, [233](#)

Variole, vaccination contre la, [343](#)

Vasculaire, [284](#)

Vasectomie, [595](#), 616

Vasoconstriction, [284](#)

artériolaire, [284–288](#), [304](#)

autour du clou plaquettaire, [323](#)

d'origine sympathique, [288](#)

dans la réponse au froid, 522

dans le choc, [308–309](#)

effet sur la résistance systémique totale,  
[288](#), [304](#)

hormones vasoconstrictives, [289](#)

rôle dans la thermorégulation, [521](#)

veineuse, [299](#)

Vasodilatation, [284](#)

artériolaire, [284–288](#)

dans la réponse à la chaleur, 523

dans le choc anaphylactique, [354](#)

entraînée par des éléments du  
complément, [335](#)

et application locale de chaleur, [287](#)

localisée dans l'inflammation, [330–331](#)

Vasopressine. Voir Hormone antidiurétique,  
[533](#), [537–538](#)

« Vaults », [20](#), [32–33](#), [35](#)

Végétations adénoïdes, [357](#)

Veines pulmonaires, Voir Poumon

Veines, [278–279](#), [298–302](#). Voir Retour  
veineux, [301–302](#)

activité sympathique et, [299](#)

capacité des, [299–302](#)

caractéristiques, [280](#)

effet de la contraction des muscles

squelettiques, [299](#)

effet de la gravité, [299–301](#)

pression veineuse et œdème, [297–298](#)

saignement d'origine veineuse, [321–322](#)

système nerveux autonome et, [260](#)

valves veineuses, [300–302](#)

Veinules, [278](#)

Vélocité du flot capillaire, [289–291](#)

retour veineux, [299](#)

succion cardiaque influençant, [302](#)

déterminants de, [303](#)

facteurs facilitant, [300](#)

activité respiratoire affectant, [302](#)

pompe respiratoire et, [302](#), [303](#)

muscles squelettiques et, [302](#)

valves veineuses affectants, [300–301](#)

Valves veineuses, [300–302](#)

Ventilation pulmonaire, [380–381](#)

Ventilation, [365–366](#), [398–399](#)

balance acide-base et, [458](#)

ventilation alvéolaire, [381–382](#)

dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et, [398–399](#)

concentration en  $\text{H}^+$  et, [398–399](#)

acidose métabolique et, 567

pressions et, [369–370](#)

ventilation pulmonaire, [380–381](#)

Ventricules cérébraux, [113](#)

Ventricules du cœur, [242](#). Voir Débit  
cardiaque

contraction de l'oreillette et, [249](#), [255](#)

contraction isovolumétrique, [257](#)

cycle cardiaque, [255–257](#)

dans l'insuffisance cardiaque, [264–265](#)

début de la diastole (protodiastole), [257](#)

début de la systole, [255](#), [257](#)

dépolarisation, [253](#)

effet de la contraction ventriculaire sur le  
retour veineux, [302](#)

effet du système nerveux autonome, [260](#)

éjection, [257](#)

électrocardiogramme et, [254](#)

excitation, [249](#), [250](#)

fin de la diastole (télédiastole), [255](#)

fin de la systole, [257](#)

innervation parasympathique, [259–260](#)

relaxation isovolumétrique, [257](#)

remplissage, [257–258](#)

repolarisation, [257](#)

tissu de conduction, [247](#), [250](#)

Vérapamil, [251](#)

Vers parasites

anticorps IgE et, [337](#)

hypersensibilité immédiate et, [355](#)

Vertèbre, [242](#)

Vertèbres thoraciques, [368](#)

Vésicule biliaire, [467](#)



# PHYSIOLOGIE HUMAINE

• SHERWOOD •



## «Apprendre et comprendre comment fonctionne l'organisme»

Tel est le but de ce traité de physiologie humaine qui, en près de 750 pages toutes en couleur, couvre l'ensemble des grandes fonctions physiologiques, de la physiologie cellulaire à la physiologie d'organes et d'appareils, en passant par les grands systèmes de contrôle nerveux et endocrine. L'homéostasie est toujours le fil conducteur de cette 2<sup>e</sup> édition dont le style se veut clair, concis et orienté vers la médecine.

L'organisation de *Physiologie humaine* est à la fois classique avec ses 18 chapitres (dans lesquels on retrouve de fréquentes références à la clinique), et novatrice, avec un chapitre complet sur la communication nerveuse et hormonale. Elle propose également une ouverture sur la médecine de demain sous forme d'encadrés accompagnant les chapitres et relatant les dernières découvertes relatives aux domaines traités. La plupart des images des cellules et des figures anatomiques sont nouvelles (elles sont également plus réalistes et en perspective).

L'ouvrage se destine aux étudiants du premier cycle des études médicales et paramédicales, mais s'adresse également aux étudiants ne possédant pas de connaissances scientifiques approfondies. Les auteurs ont en effet apporté à cette nouvelle édition une volonté pédagogique qui font de cette dernière une référence en la matière. Encadrés liés à l'actualité, images et photos entièrement révisées et affichées en perspective ou encore mots-clés, techniques d'apprentissage et exercices résolus, tout concourt à faire de cet ouvrage l'outil indispensable à l'étudiant.

### ► Traduction de la 3<sup>e</sup> édition américaine

**Alain Lockhart** est professeur de Physiologie (honoraire), Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, Université Paris V.

### ► Révision scientifique

**Stéphane Molotchnikoff** est professeur titulaire à la Faculté des Sciences de l'Université de Montréal (Canada) où il enseigne la physiologie animale et la neurobiologie. Les recherches de son laboratoire portent sur les mécanismes cérébraux de la vision.

